

Exemestan: Darstellung, Analytik, Reaktionen

Vom Fachbereich für Chemie und Pharmazie
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina

zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften

(Dr.rer.nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Christiane Bonnekessel

aus Hildesheim

1. Referent:

Prof. Dr. K. Görlitzer

2. Referent:

Prof. Dr. H. Wätzig

eingereicht am:

04.07.2005

mündliche Prüfung (Disputation) am:

02.09.2005

2005

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung des Fachbereichs für Chemie und Pharmazie, vertreten durch Prof. Dr. K. Görlitzer, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

K. Görlitzer, Ch. Bonnekessel, P.-G. Jones, G. Kaufmann, Unerwartete Bildung eines Estron-Derivates aus Androsta-1,4-dien-3,17-dion, *Pharmazie* **2002**, 57, 808 - 810

Tagungsbeiträge

K. Görlitzer, Ch. Bonnekessel, P.-G. Jones, G. Kaufmann, Unerwartete Bildung eines Estron-Derivates aus Androsta-1,4-dien-3,17-dion (Poster), Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Berlin, **2002**

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. K. Görlitzer

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
angefertigt. Für seine großzügige Unterstützung, seine ständige
Hilfsbereitschaft sowie für zahlreiche interessante Diskussionen danke ich Herrn
Professor Dr. K. Görlitzer sehr herzlich.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. H. Wätzig für die Übernahme des
Korreferats.

für meine Eltern

und

Frank

Inhaltsverzeichnis

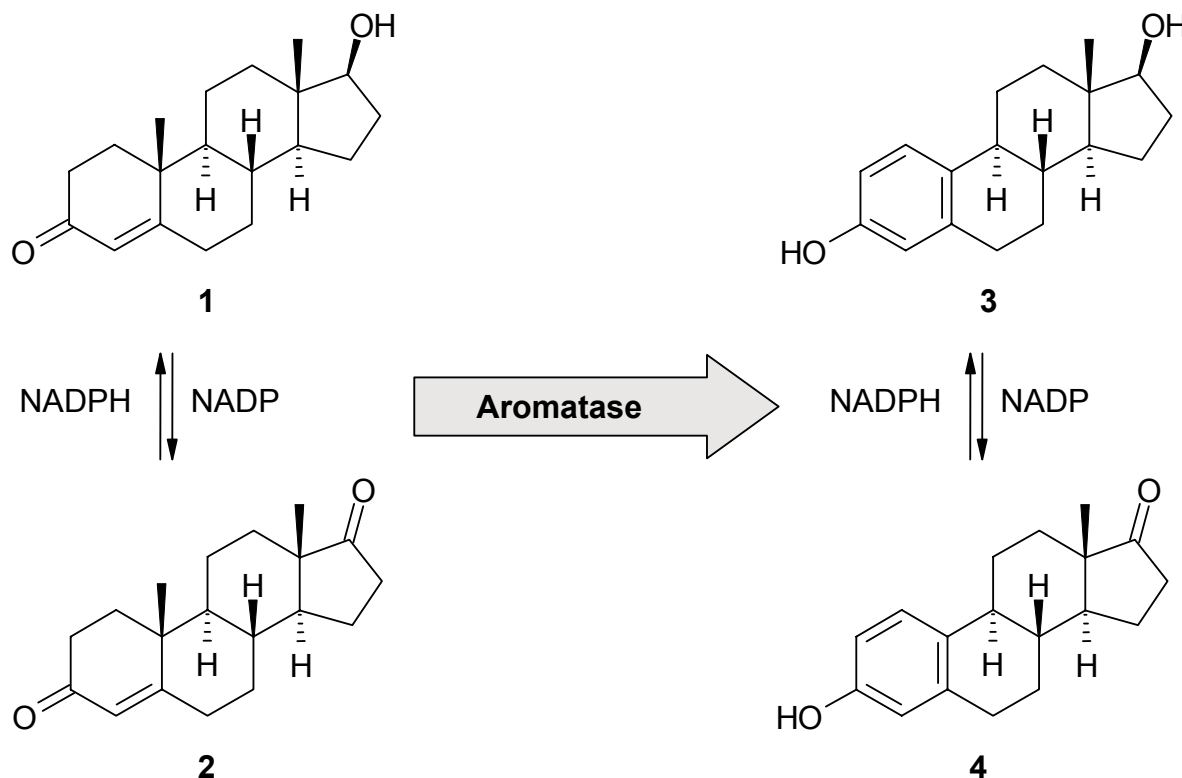
1	Einleitung	1
2	Problemstellung	6
3	Theoretischer Teil	9
3.1	Synthesestrategien für Exemestan	9
3.1.1	Synthese nach <i>Wagner, Ponsold</i> und <i>Schumann</i> (1986/87)	9
3.1.2	Synthese nach <i>Longo</i> und <i>Lombardi</i> (1989)	12
3.1.3	Optimierte Synthese nach <i>Longo</i> und <i>Lombardi</i> (1993)	14
3.1.4	Synthese nach <i>Shao, Li</i> und <i>You</i> (2001)	16
3.2	18: Strukturaufklärung, möglicher Reaktionsmechanismus und Rezeptorbindungsstudie	16
3.2.1	Strukturaufklärung von 18	16
3.2.2	möglicher Reaktionsmechanismus	19
3.2.3	Rezeptorbindungsstudie	20
3.3	Derivatisierung von Exemestan	21
3.3.1	<i>Michael</i> -Addition	21
3.3.1.1	mit Malonsäurediethylester	22
3.3.1.2	mit Nitromethan	27
3.3.2	Weitere Additionen	28
3.3.2.1	Brom	28
3.3.2.2	Cyanwasserstoff	32
3.3.2.3	<i>Stetter</i> -Reaktion	34
3.3.3	<i>Nef</i> -Reaktion	36
3.3.4	<i>Hantzsch</i> -Synthese	38
3.4	Darstellung und Derivatisierung von 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion	45

3.4.1	Synthese	45
3.4.2	<i>Michael</i> -Addition mit Nitromethan	47
3.4.2.1	6 α -(2-Nitroethyl)-androst-4-en-3,17-dion	48
3.4.2.2	Pyrido[3',4',5':4,5,6]androstan-3,17-dion	49
3.4.3	<i>Nef</i> -Reaktion	53
3.4.4	<i>Hantzsch</i> -Synthese	54
3.5	<i>Vilsmeier</i>-Reaktion	58
3.6	Oxidation von 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion	63
3.6.1	mit IBX	63
3.6.2	mit <i>Dess-Martin</i> Periodinan	65
3.6.3	mit Pyridiniumchlorochromat	66
3.6.4	nach <i>Swern</i>	67
3.6.5	mit HBr / DMSO	68
3.6.6	mit aktiviertem Braunstein	69
3.7	Reaktion von 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion mit Thionylchlorid	69
3.8	Reaktionen von 3-Pyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on	73
4	Monographie, Kommentar	76
4.1	Monographie	76
4.2	Kommentar	80
5	Zusammenfassung	95
6	Experimenteller Teil	100
6.1	Allgemeine Angaben	100
6.2	Danksagungen	103
6.3	Beschreibung der Substanzen	103
6.4	Röntgenographische Daten	129

7	Verzeichnis der Abkürzungen	132
8	Literaturverzeichnis	136

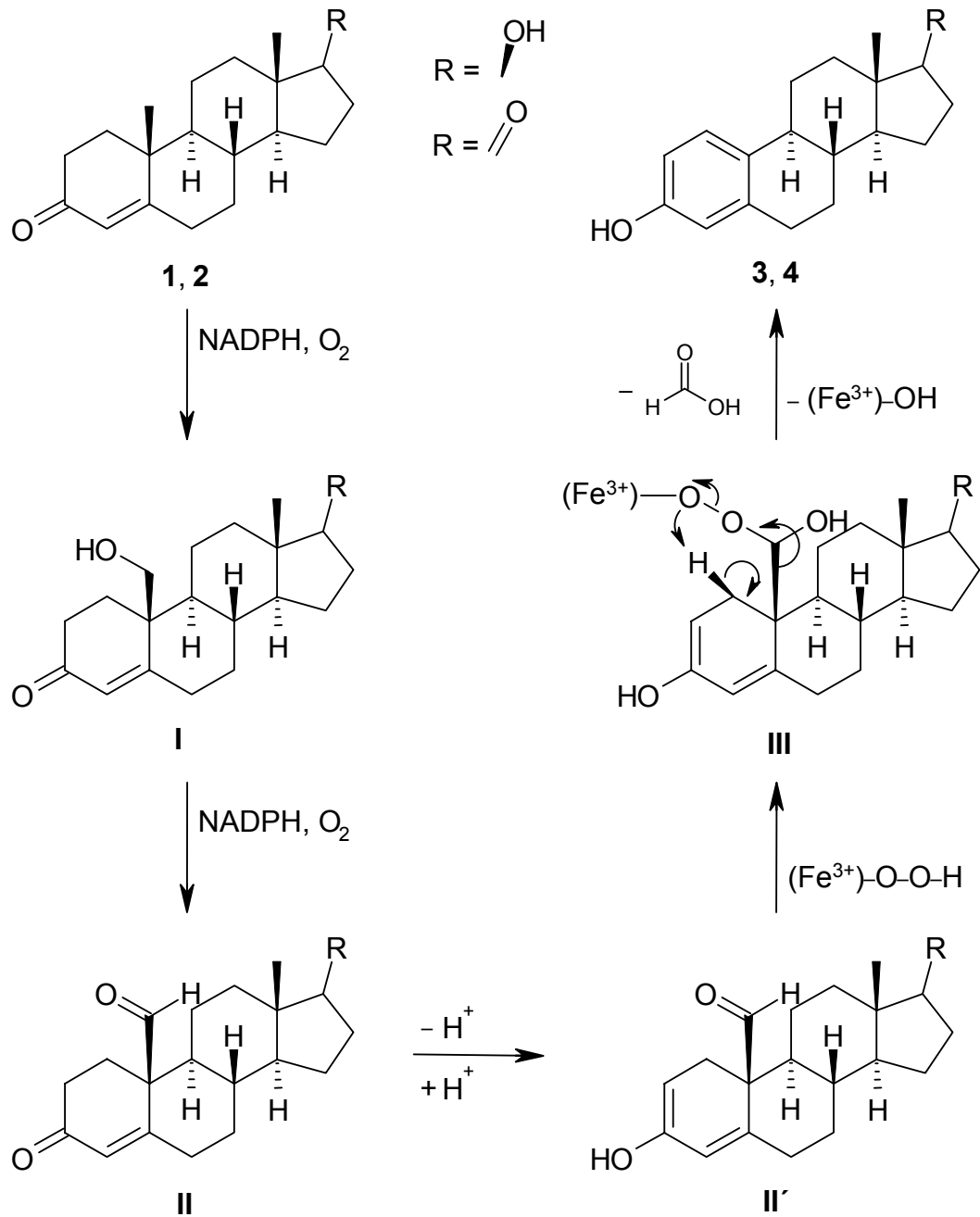
1 Einleitung

Als Aromatase bezeichnet man einen einzigartigen Cytochrom P-450-Enzymkomplex, der die Umwandlung der Androgene Testosteron (**1**) und Androst-4-en-3,17-dion (**2**) in die Estrogene Estradiol (**3**) und Estron (**4**) katalysiert (Schema 1). Auf dieses Enzym zielt die Entwicklung neuer Wirkstoffe ab, die bei der Behandlung estrogenabhängiger Krankheiten wie z. B. Brustkrebs von Vorteil sein können.



Schema 1: Funktion der Aromatase

Der Mechanismus dieser Aromatase-Reaktion (Schema 2) besteht aus drei Schritten, die jeweils ein Äquivalent NADPH und O_2 verbrauchen [1]: Im ersten Schritt, der als „klassische“ Cytochrom P-450-Hydroxylierung betrachtet werden kann, werden die Androgene Testosteron (**1**) und Androst-4-en-3,17-dion (**2**) an der angularen C-19-Methylgruppe hydroxyliert und liefern das Zwischenprodukt I. Im zweiten Schritt wird das 19-Hydroxy-Zwischenprodukt I zum 19-Oxo-Produkt II oxidiert. Bei dieser Reaktion wird der C-19-*pro-R*-Wasserstoff entfernt. Das Sauerstoff-Atom des Aldehyds ist das, welches mit dem ersten Äquivalent Sauerstoff eingeführt wurde.



Schema 2: Mechanismus der Cytochrom P-450-Aromatase

Diesen Ergebnissen zufolge muss entweder eine zweite „klassische“ Hydroxylierung stattfinden, die zu einem geminalen Diol mit anschließender Wasserabspaltung führt, oder eine direkte Dehydrierung des Alkohols. *Beusen* und *Covey* haben mit künstlichen Substraten gezeigt, dass wahrscheinlich der erste Mechanismus, die Hydroxylierung und Wasserabspaltung, stattfindet [2]. Im dritten Schritt wird die Bindung zwischen C-10 und C-19 oxidativ gespalten. Es entstehen die Estrogene Estradiol (**3**) und Estron (**4**) sowie Ameisensäure, bei der die Sauerstoffatome aus Schritt 1 und 3 und ein Wasserstoffatom aus der Original-19-Methylgruppe des

Substrats stammen. Über den Mechanismus dieses dritten Schrittes existieren zahlreiche Theorien. Es hat sich durchgesetzt, dass an das Enzym gebundenes Eisen-(III)-peroxid die Aldehydgruppe in Position 19 unter Bildung des Zwischenprodukts **III** angreift. Zuvor enolisiert das Keton in Position 3, wobei die Aromatase eine entscheidende Rolle spielt, da sie ein 2-H abspaltet und an den Sauerstoff in Position 3 eines anfügt [3]. Unter Abspaltung von Ameisensäure tritt letztendlich Aromatisierung zu Estradiol (**3**) und Estron (**4**) ein. Diese Reaktion ist insofern einzigartig, als dass sie die einzige bei Vertebraten bekannte ist, bei der ein Phenylring gebildet wird.

Ein Großteil der Mammakarzinome ist in seinem Wachstum abhängig von Estrogen (positiver Rezeptorstatus) [4]. Dieser wachstumsfördernde Effekt auf die Tumorzellen kann durch folgende Strategien vermindert werden:

- Blockade des Estrogenrezeptors durch Estrogenrezeptor-Antagonisten (Antiestrogene), z. B. Tamoxifen (Nolvadex[®])
- Zerstörung des Estrogenrezeptors durch Fulvestrant
- GnRH-Analoga, z. B. Buserelin (Profact depot[®])
- Gestagene, z. B. Megestrolacetat (Megestat[®])
- Verhinderung der Estrogenbiosynthese durch Aromatasehemmung.

Bisher wurde in der Postmenopause nach Operation als adjuvante Behandlung fünf Jahre lang Tamoxifen gegeben. Aufgrund seiner estrogenen Wirkkomponente besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom sowie für thromboembolische Erkrankungen [5]. Außerdem kann der Tumor im Laufe der Behandlung eine Resistenz gegenüber Tamoxifen entwickeln, so dass ein Rückfall möglich ist [4]. Bei Versagen der Tamoxifentherapie in der Postmenopause ist eine Behandlung mit Aromatasehemmstoffen angezeigt (Second-Line-Therapie) [6]. In den letzten Jahren hat die Behandlung mit Aromatasehemmern aufgrund hoher Effektivität und guter Verträglichkeit allerdings zunehmend an Bedeutung gewonnen, so dass sie Tamoxifen als First-Line-Therapie verdrängt [7].

Man unterteilt die Aromatasehemmstoffe in zwei Gruppen:

- nicht-steroidale Aromatasehemmer (Abbildung 1)

Sie blockieren reversibel die Cytochrom P-450-Untereinheit der Aromatase. Auf dem Markt sind die beiden Triazolderivate Letrozol (**5**) (Femara[®]-Tabletten) und Anastrozol (**6**) (Arimidex[®]-Tabletten) und Aminoglutethimid (**7**) (z. B. Orimeten[®]-Tabletten). Letzteres ist der erste Vertreter dieser Substanzklasse und stammt ursprünglich aus der Epilepsitherapie. Da die Wirkung dieser Substanz relativ unspezifisch ist – sie greift noch an zwei weiteren Stellen in den Steroidstoffwechsel ein [5], wird Aminoglutethimid (**7**) heute kaum noch verwendet [7].

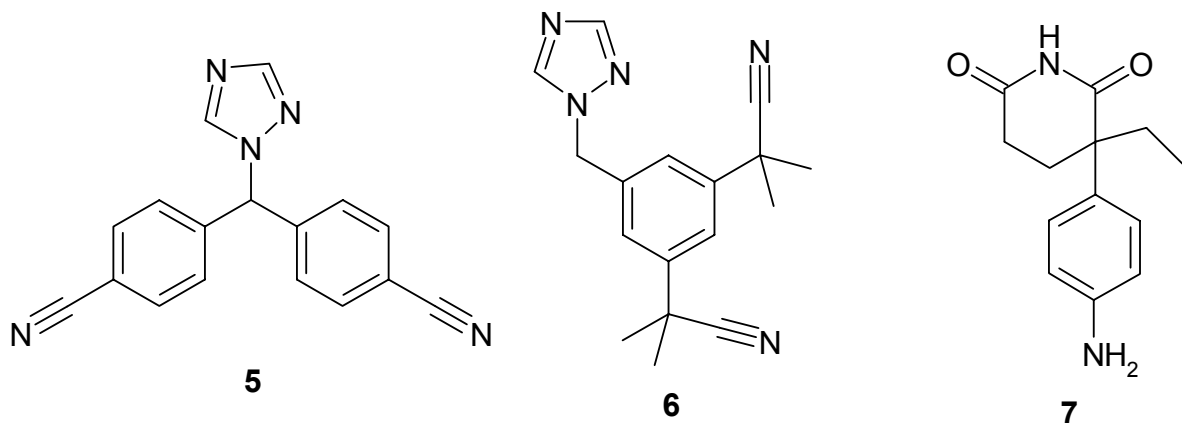


Abbildung 1: nicht-steroidale Aromatasehemmer

- steroidale Aromatasehemmer (Abbildung 2)

Sie gleichen dem natürlichen Substrat Androst-4-en-3,17-dion (**2**) und blockieren die Aromatase irreversibel in ihrem aktiven Zentrum. Aus diesem Grund werden sie auch Aromatase-Inaktivatoren genannt. Auf dem Markt war von 1997 bis 2003 Formestan (**8**) (Lentaron[®]), das in Form einer öligen Depotinjektion alle zwei Wochen intramuskulär verabreicht wurde. Seit Januar 2000 gibt es mit Exemestan (**9**) (Aromasin[®]-Tabletten) einen Wirkstoff, der oral verabreicht werden kann.

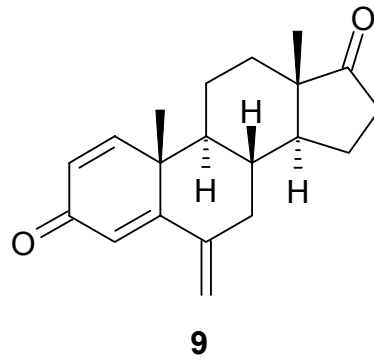
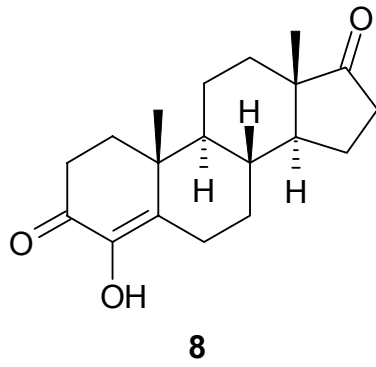


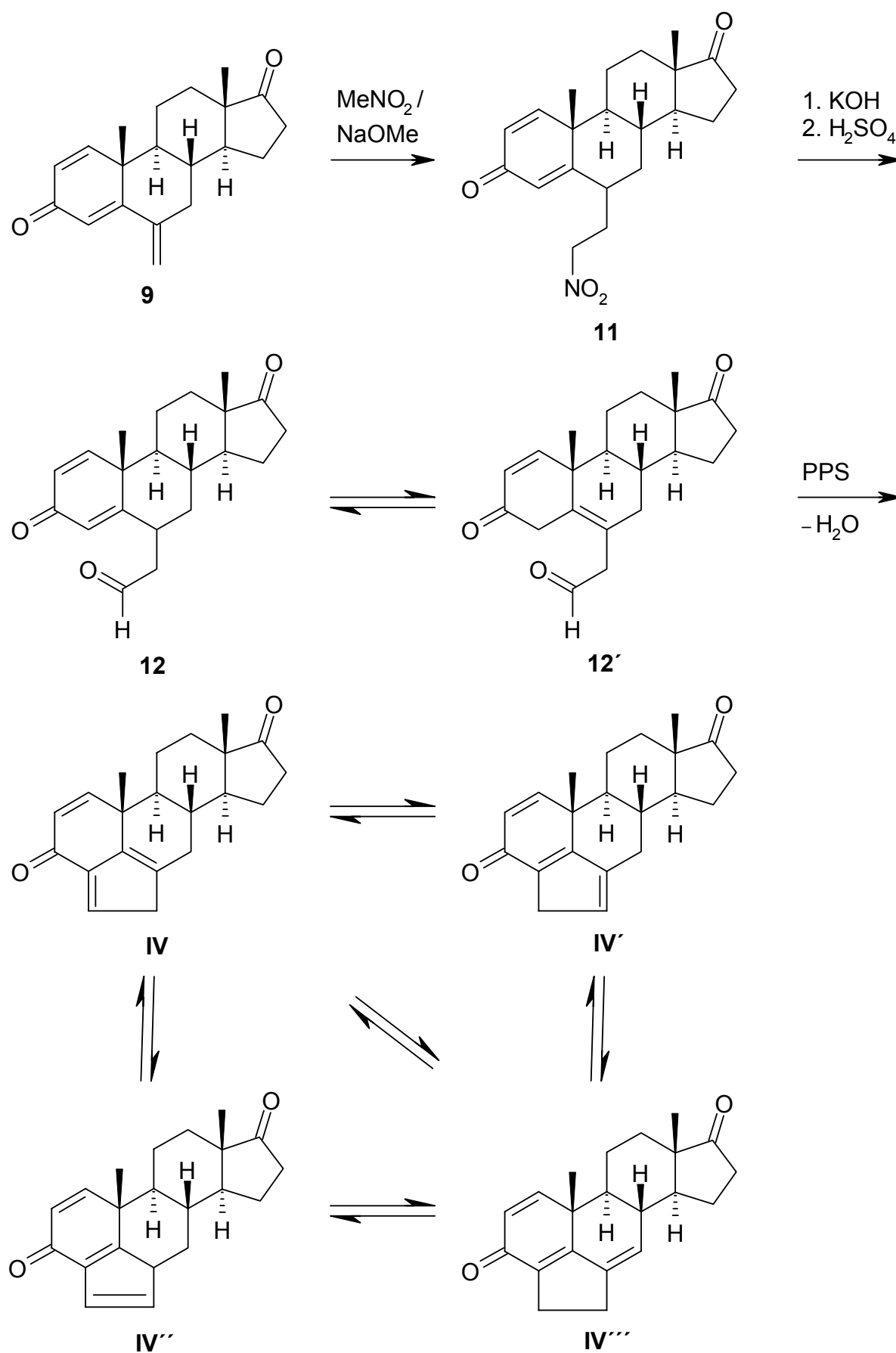
Abbildung 2: steroidale Aromatasehemmer

2 Problemstellung

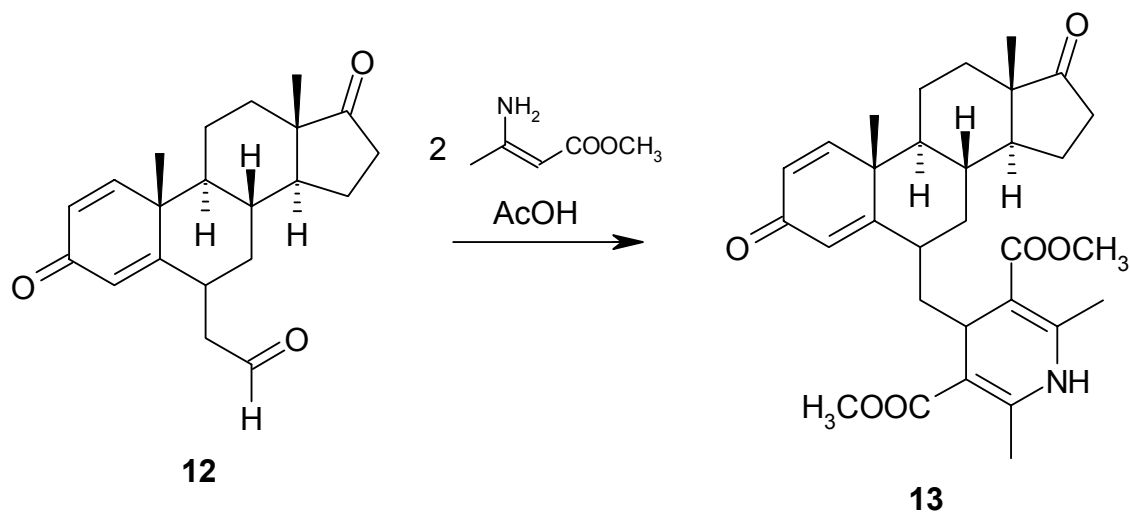
Die Synthese weiterer Aromatase-Inaktivatoren ausgehend von Exemestan (**9**) bildete den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit. Auf diesem Wege sollte ferner die Reaktivität der semicyclischen 6-Methylengruppe gegenüber Nucleophilen untersucht und mit dem entsprechenden 1,2-Dihydroderivat 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**) verglichen werden. Zu guter Letzt sollte der relativ neue Arzneistoff Exemestan (**9**) durch einen Monographieentwurf charakterisiert werden.

Das aktive Zentrum der Aromatase besteht aus einer hydrophoben Bindungstasche [3,8]. Die Seite, auf der die beiden angularen Methylgruppen C-18 und-19 des Androst-4-en-3,17-dions (**2**) stehen, die β -Seite, besteht vorwiegend aus Aminosäuren mit Alkylresten, die α -Seite enthält auffällig viele aromatische Reste [3]. Bisher wurden meistens Analoga des Androst-4-en-3,17-dions (**2**) mit Substitutionen an C-4, -6, -7, -14 und C-19 untersucht [9].

Durch *Michael*-Addition von Nitromethan an Exemestan (**9**) sollte die Nitroverbindung **11** und durch anschließende *Nef*-Reaktion der Aldehyd **12** dargestellt werden. Dieser könnte dann in einer Aldolkondensation einen fünften Ring an das Steroidgerüst anfügen (Schema 3).

Schema 3: *Michael*-Addition, *Nef*-Reaktion und Ringschluß

Des Weiteren sollte der Aldehyd **12** durch eine im Arbeitskreis bewährte Variante der *Hantzsch*-Synthese mit β -Aminocrotonsäuremethylester zum Dihydropyridin **13** umgesetzt werden (Schema 4).



Schema 4: Dihydropyridinsynthese nach *Hantzsch*

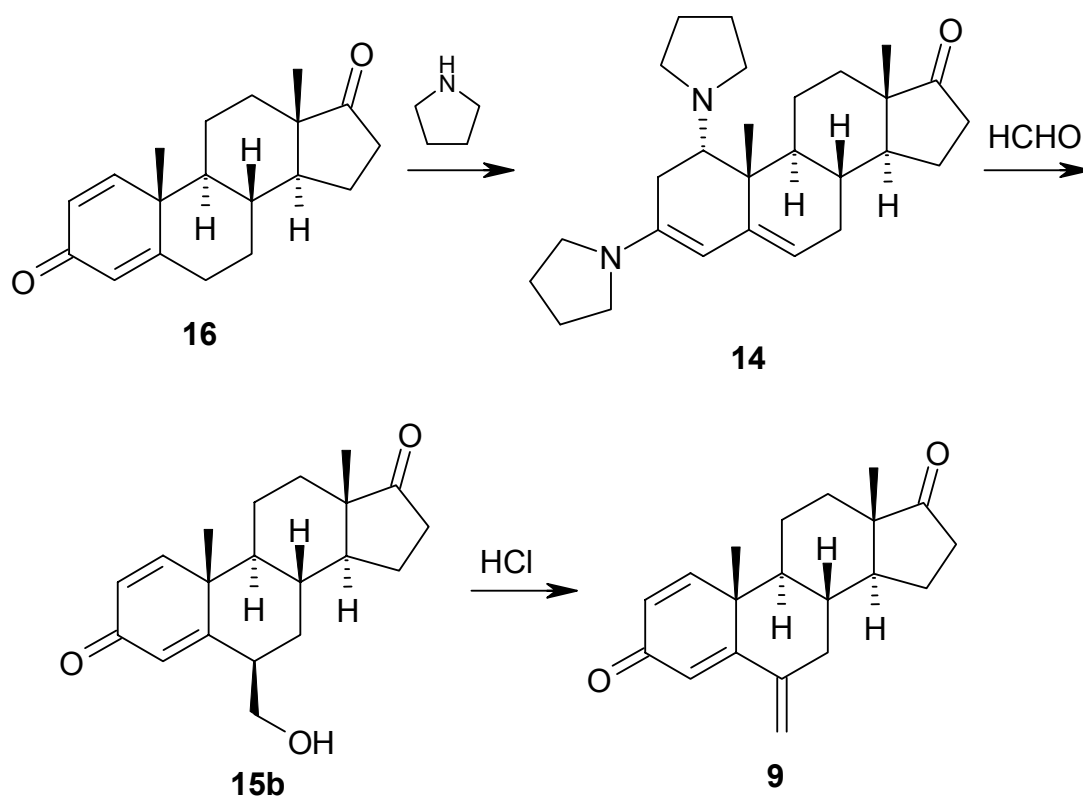
Weitere Dihydropyridinderivate könnten aus Aldehyden, die auf anderen Wegen, z.T. aus Synthesevorstufen des Exemestans (**9**), gewonnen werden, dargestellt werden.

3 Theoretischer Teil

3.1 Synthesestrategien für Exemestan

3.1.1 Synthese nach Wagner, Ponsold und Schumann (1986/87)

In zwei Patenten aus der Deutschen Demokratischen Republik wird erstmals die Synthese von Exemestan (**9**) ausgehend von $1\alpha,3$ -Dipyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on (**14**) über 6β -Hydroxymethylandrosta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) beschrieben [10,11] (Schema 5).



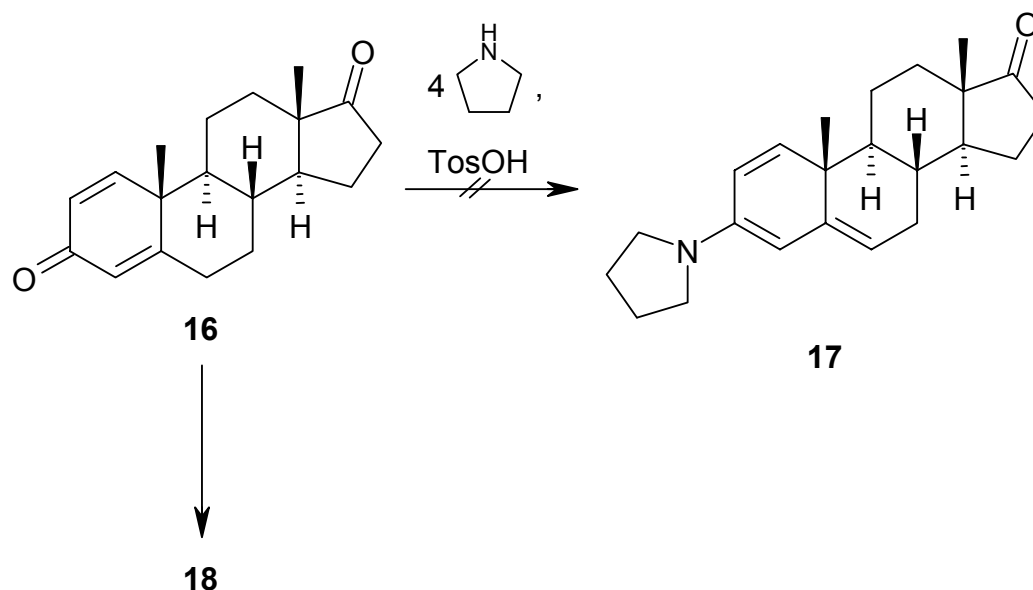
Schema 5: Synthese nach Wagner, Ponsold und Schumann (1986/87)

14 kann nach Bucourt und Dube [12] durch Umsetzung von Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) mit Pyrrolidin, das Reagenz und Lösemittel zugleich ist, erhalten werden. Es wird 20 h zum Rückfluss erhitzt. Die lange Reaktionszeit kommt dadurch zustande, dass zunächst ein Molekül Pyrrolidin an die Doppelbindung in Position 1 addiert werden muss, worauf dann erst die Bildung des Dienamins mit dem α,β -ungesättigten Keton stattfinden kann. Die Doppelbindung in Position 1 setzt die

Reaktionsfähigkeit herab und muss deshalb durch die Addition von Pyrrolidin beseitigt werden [12].

Dieser erste Syntheseschritt bereitete lange Zeit Probleme, da bei der dc Reaktionskontrolle sowie bei Untersuchungen durch ^1H -NMR immer nur Edukt nachgewiesen werden konnte.

Aus diesem Grund wurden alternative Synthesemethoden angewandt. Da auch Versuche unter erhöhtem Druck im Pyrexglas nicht erfolgreich waren, wurden klassische Methoden der Enaminsynthese angewandt [13,14]. Hier werden Δ^4 -3-Ketosteroide in Benzol mit vier Äquivalenten Pyrrolidin unter Zusatz von katalytischen Mengen *p*-TosOH am Wasserabscheider erhitzt. Diese Versuche blieben insofern ohne Erfolg, als dass mit dem $\Delta^{1,4}$ -3-Keton **16** kein Trienamin **17** isoliert werden konnte. Es wurde allerdings immer in einer Ausbeute von etwa 2 % eine gelbe Substanz **18** isoliert (Schema 6), deren Struktur aufgeklärt wurde (siehe Kapitel 3.2).

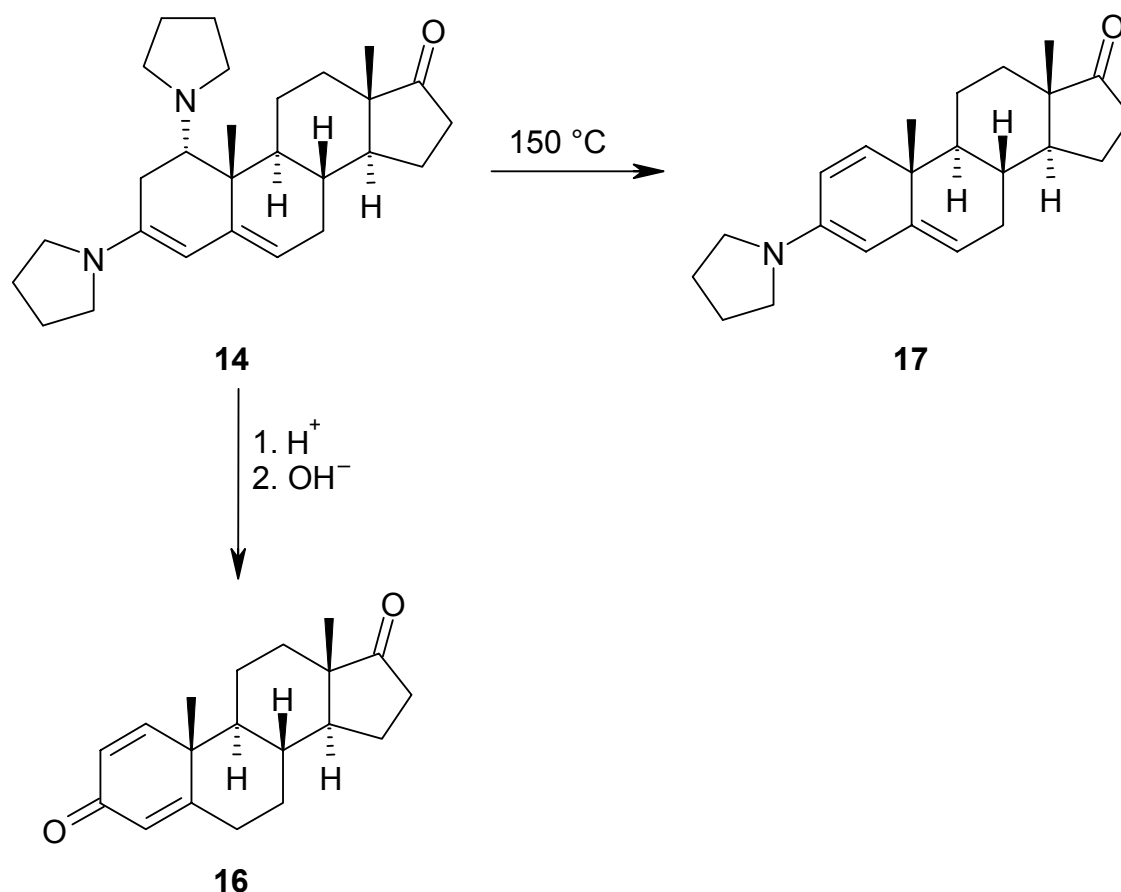


Schema 6: Alternative Enaminsynthese

Erst nachdem festgestellt wurde, dass das $1\alpha,3$ -Dipyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on (**14**) bei der DC an Kieselgel sowie in den gängigen Lösemitteln für ^1H -NMR, CDCl_3 und $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, in seine Ausgangsprodukte zerfällt, wurde auf dc Reaktionskontrolle sowie Isolierung und Identifizierung durch ^1H -NMR verzichtet. Es wurde 20 h unter N_2 zum Rückfluss erhitzt, dann im Vakuum zur Trockne eingengt und mehrfach mit Methanol behandelt, um überschüssiges Pyrrolidin zu entfernen.

Die kristalline, gelbe Substanz wurde umgehend unter N_2 weiter umgesetzt mit 35%iger wässriger Formaldehydlösung in einem Lösemittelgemisch aus Ethanol und Benzol (2:1) [10]. Dieses Verfahren liefert nach Aufarbeitung die relativ größte Ausbeute an 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) (ca. 35%) (Schema 5).

Erstaunlich ist, dass bei der Umsetzung mit wässriger Formaldehydlösung nicht nur das Dienamin gespalten, sondern dass unter solch milden Bedingungen auch der Pyrrolidinrest in Position 1 abgespalten wird. Den Autoren zufolge ist es nur durch Pyrolyse möglich, das Trienamin **17** zu erhalten [12]. Das $\Delta^{1,4}$ -3-Keton **16** erhält man nur durch Ansäuern und anschließendes Alkalisieren, wobei im ersten Schritt der Pyrrolidinrest in Position 1 abgespalten, im zweiten Schritt das Dienamin hydrolysiert wird [12] (Schema 7).



Schema 7: Stabilität von 1 α ,3-Dipyrrolidinyl-androsta-3,5-dien-17-on (14**) [12]**

Saure Dehydratisierung des Alkohols **15b** mit konzentrierter Salzsäure in Methanol liefert schließlich Exemestan (**9**) [11] (Schema 5).

Als Nebenprodukt konnte das durch nucleophile Addition von Methanol an die semicyclische Doppelbindung entstandene 6 α -Methoxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**19a**) isoliert werden (Abbildung 3).

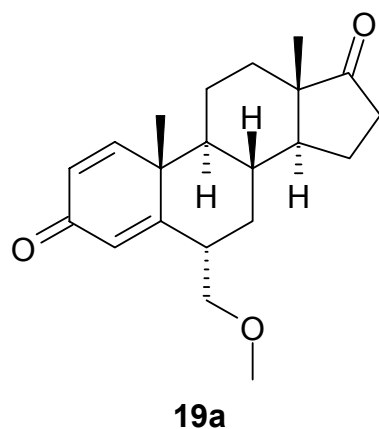
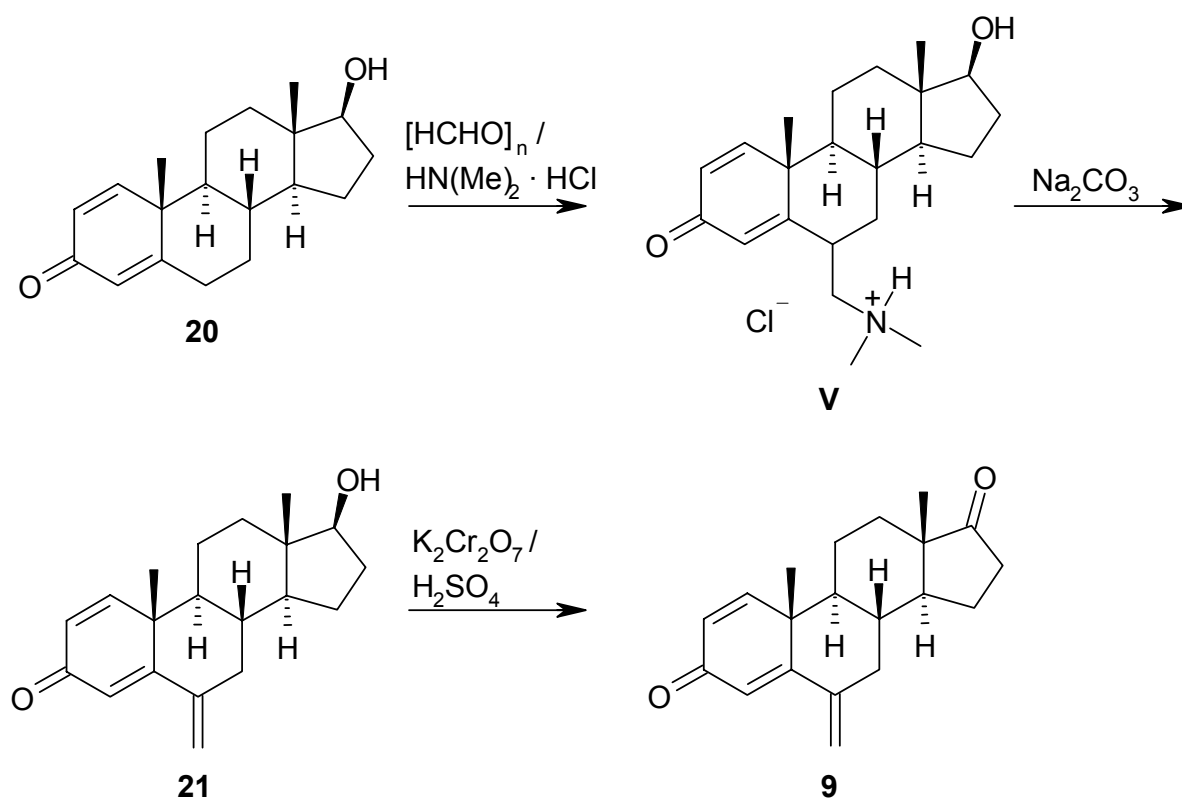


Abbildung 3: 6 α -Methoxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (19a**)**

3.1.2 Synthese nach *Longo* und *Lombardi* (1989)

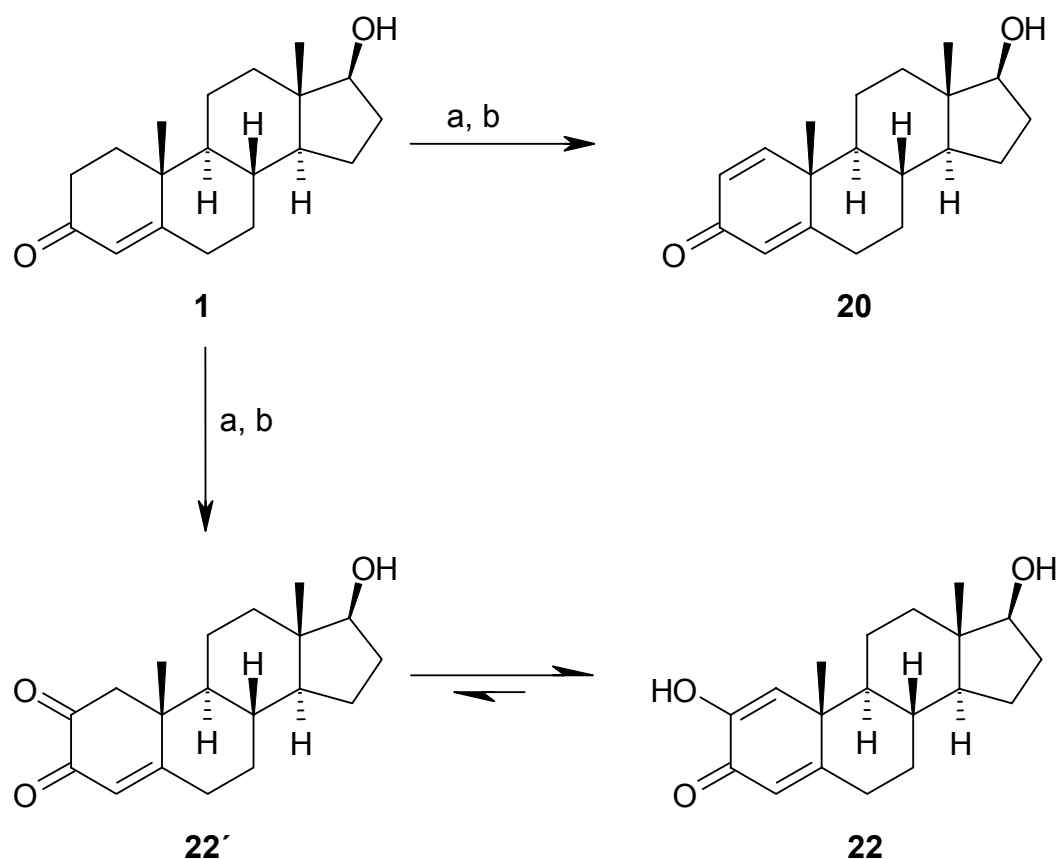
Ein Patent der Farmitalia Carlo Erba aus Mailand verwendet 17 β -Hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (Boldenon) (**20**), das in einer *Mannich*-Reaktion mit Paraformaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid in Isopentanol am Wasserabscheider zu **V** umgesetzt wird. Unter Abspaltung von Dimethylamin aus **V** erhält man die entsprechende Methylenverbindung **21**. Durch Oxidation der alkoholischen Gruppe in Position 17 mit Jones Reagenz entsteht das gewünschte Produkt **9** [15] (Schema 8).



Schema 8: Synthese nach Longo und Lombardi (1989)

17 β -Hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (Boldenon) (**20**) wurde durch Oxidation von Testosteron (**1**) mit Selendioxid bzw. seleniger Säure gewonnen [16,17]. Dabei entstand als Nebenprodukt 2,17 β -Dihydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (**22**), das fc vom Hauptprodukt abgetrennt wurde (Schema 9).

Die Umsetzung des Boldenons (**20**) am Wasserabscheider zum *Mannich*-Produkt **V** sowie die direkte Verwendung des reaktiven *Mannich*-Reagenzes *N,N*-Dimethylmethylen-iminiumchlorid [18,19] verliefen allerdings erfolglos, so dass diese Synthesever variante nicht weiter verfolgt wurde.



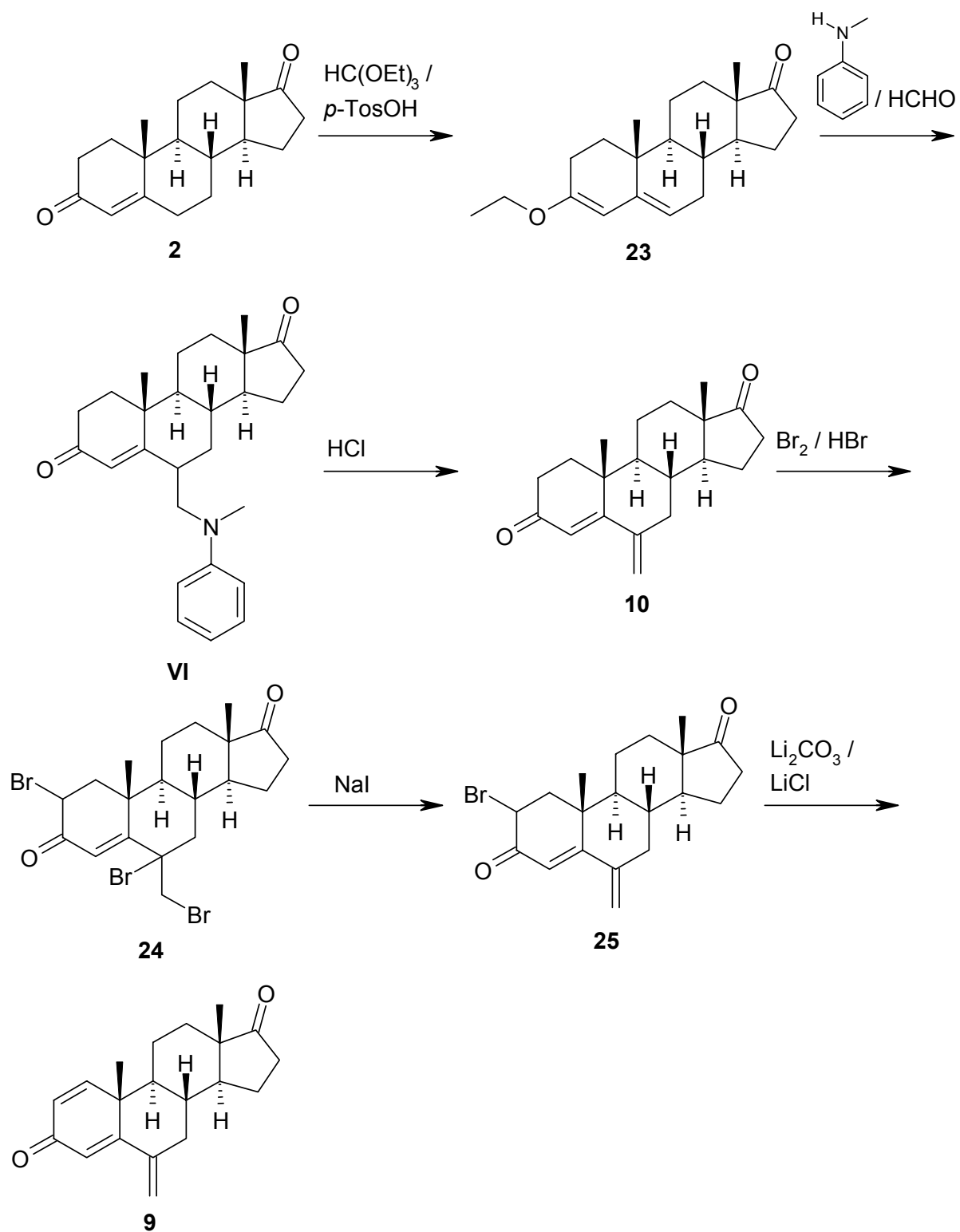
a: H_2SeO_3 / *t*-BuOH / AcOH / Δ / 21 h
 b: SeO_2 / H_2O / Benzol / Δ / 64 h

Schema 9: Darstellung von 17β-Hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (20)

3.1.3 Optimierte Synthese nach Longo und Lombardi (1993)

In einem weiteren Patent der Farmitalia Carlo Erba stellen *Longo* und *Lombardi* eine verbesserte Methode zur Darstellung von Exemestan (**9**) vor [20] (Schema 10):

Androst-4-en-3,17-dion (**2**) reagiert in THF und EtOH mit Triethylorthoformiat und *p*-TosOH zum Dienolether **23**, der sich dann in situ unter Zusatz von *N*-Methylanilin und wässriger Formaldehydlösung zur Mannich-Verbindung **VI** umsetzt. Nach Abspaltung von *N*-Methylanilin erhält man 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**). Durch Bromierung mit Br_2 unter Zusatz von HBr entsteht 2,6-Dibrom-6-brommethyl-androst-4-en-3,17-dion (**24**), welches im nächsten Schritt mit Natriumiodid in Aceton debromiert wird, so dass man 2-Brom-6-methylen-androst-4-en-3,17-dion (**25**) erhält. Aus **25** entsteht mit Li_2CO_3 und LiCl durch Dehydrobromierung 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion (= Exemestan) (**9**).

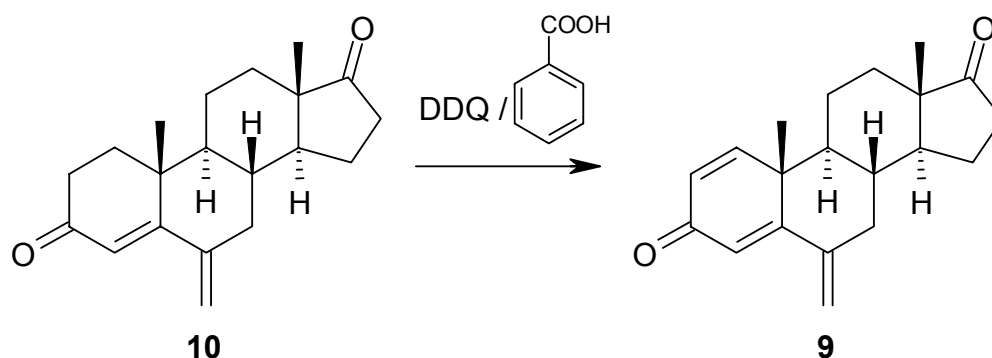


Schema 10: Optimierte Synthese nach Longo und Lombardi (1993)

Hier bereitete schon der erste Schritt der Synthese Probleme. Aus diesem Grund wurde im weiteren Verlauf der Arbeit die Synthese nach *Wagner*, *Ponsold* und *Schumann* [10,11] angewandt.

3.1.4 Synthese nach Shao, Li und You (2001)

An der Pharmazeutischen Universität Nanjing, China, wurde von *Shao, Li* und *You* ein Syntheseweg beschrieben [21], der die ersten Schritte der optimierten Fassung von *Longo* und *Lombardi* verwendet. Nur wird hier die Doppelbindung in Position 1 nicht durch Bromierung / Debromierung eingefügt, sondern durch Dehydrierung mit DDQ unter Zusatz von Benzoesäure (Schema 11).



Schema 11: Synthese nach Shao, Li und You (2001)

Aufgrund der Ähnlichkeit zur vorherigen Synthese wurde auch diese nicht angewandt.

3.2 18: Strukturaufklärung, möglicher Reaktionsmechanismus und Rezeptorbindungsstudie

3.2.1 Strukturaufklärung von 18

Durch Erhitzen von Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) mit Pyrrolidin und katalytischen Mengen *p*-TosOH am Wasserabscheider in Toluol entstand eine gelbe Substanz **18**, die dc detektiert und fc abgetrennt werden konnte (siehe Kapitel 3.1.1). Aufgrund des Massenspektrums und der Elementaranalyse resultiert für das Produkt die Summenformel $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$.

In den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren fehlt das Signal für die 19-Methylgruppe, und es ist ein Pyrrolidin-Substituent vorhanden.

Das ^{13}C -NMR- und IR-Spektrum sprechen für ein gesättigtes 5-Ring-Keton und ein konjugiertes Keton. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt im olefinischen bzw. aromatischen Bereich drei Proton-Resonanzen, darunter ein Doppeldublett und ein Dublett mit einer vicinalen Kopplung von 9 Hz. Die für Aromaten untypisch große Kopplung und

das langwellige Maximum im Elektronenspektrum bei 393 nm deuten auf einen Chinonmethid-Chromophor hin.

Basierend auf diesen Informationen wurden zunächst zwei mögliche Strukturformeln formuliert (Abbildung 4).

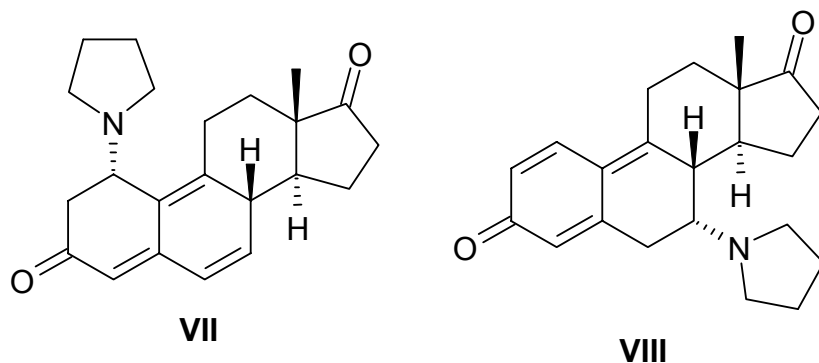


Abbildung 4: theoretische Reaktionsprodukte

Durch C,H-Korrelation mittels zweidimensionaler Techniken (HSQC und HMBC) ließ sich keine dieser beiden Formeln beweisen.

Die daraufhin durchgeführte Röntgenkristallstrukturanalyse eines Einkristalls zeigt, dass unter Aromatisierung von Ring A das 3-Pyrrolidiny-estra-1,3,5(10)-trien-6,17-dion (**18**) gebildet wurde (Abbildung 5).

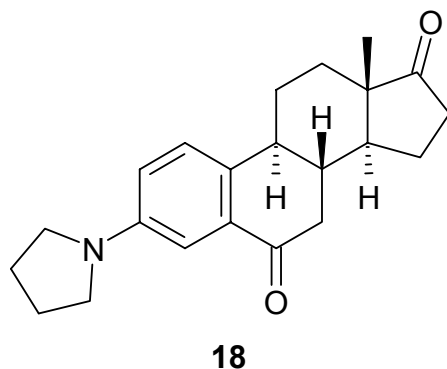


Abbildung 5: wahre Struktur von 18

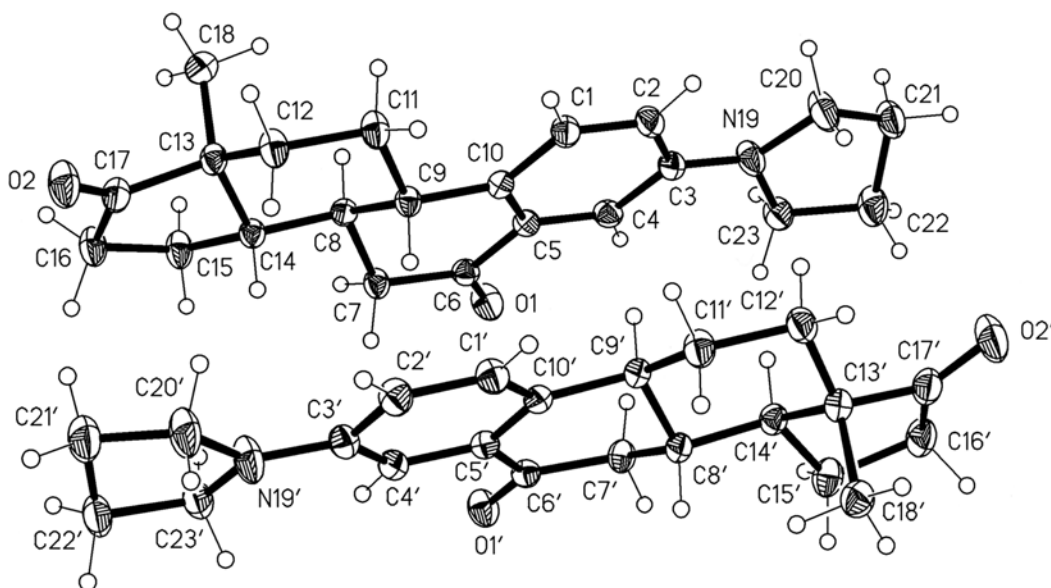


Abbildung 6: Röntgenkristallstrukturanalyse von 18

Die Röntgenkristallstrukturanalyse (Abbildung 6) zeigt, dass die Substanz **18** mit zwei unabhängigen Molekülen kristallisiert. Der Pyrrolidinsubstituent des einen Moleküls liegt dem Ring D des anderen jeweils gegenüber. Der Ring A ist planar, der Ring B nimmt eine gestauchte Halbsessel-Konformation ein, der Ring C liegt in der Sesselform und der Ring D in der Briefumschlag-Konformation vor. Die Molekülpackung weist mehrere intermolekulare Wasserstoffbrücken der Form C-H \cdots O auf, von denen die kürzesten sind: C22'-H22' \cdots O1, H \cdots O 2.42 Å; C22-H22 \cdots O1', H \cdots O 2.40 Å; C2'-H2' \cdots O1', H \cdots O 2.47 Å.

Nach erfolgter Strukturaufklärung konnten die ^1H - und ^{13}C -Signale durch zweidimensionale Techniken (HSQC und HMBC) zugeordnet werden:

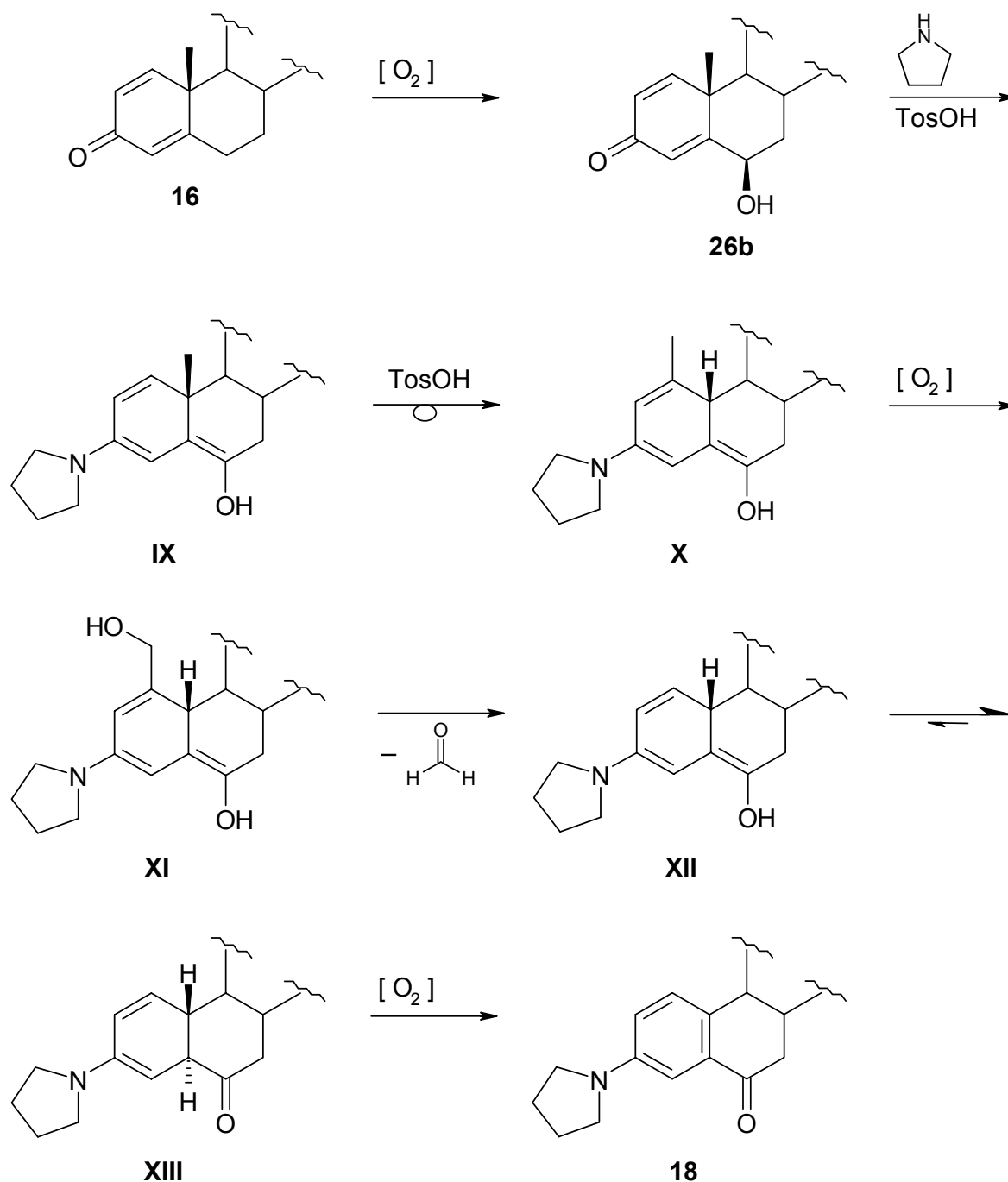
Atom-Art	δ (ppm)	DEPT	HSQC	HMBC
C-17	220.00	-		12 β -H, 14-H, 15-H ₂ , 18-H
C-6	198.23	-		4-H, 8-H
C-3	146.58	-		1-H
C-10	133.28	-		2-H, 4-H, 11-H ₂
C-5	132.66	-		1-H, 7 β -H, 9-H

C-1	125.94	neg.	1-H	9-H
C-2	117.53	neg.	2-H	4-H
C-4	109.06	neg.	4-H	2-H
C-8	50.18	neg.	8-H	11-H ₂ , 15-H ₂
N-CH ₂ -CH ₂	47.77	pos.	N-CH ₂ -CH ₂	N-CH ₂ -CH ₂
C-13	47.73	-		15-H ₂ , 16-H ₂ , 11-H ₂
C-7	43.46	pos.	7 α -H, 7 β -H	9-H, 14-H
C-9	42.82	neg.	9-H	1-H, 12 α -H, 7 β -H
C-14	39.68	neg.	14-H	16-H ₂ , 7 α -H, 7 β -H, 9-H
C-16	35.69	pos.	16-H ₂	14-H
C-12	31.23	pos.	12 α -H, 12 β -H	14-H, 9-H, 18-H
N-CH ₂ -CH ₂	25.44	pos.	N-CH ₂ -CH ₂	N-CH ₂ -CH ₂
C-11	25.25	pos.	11-H ₂	8-H
C-15	21.33	pos.	15-H ₂	8-H
C-18	13.67	neg.	18-H	12 β -H, 14-H

Tabelle 1: Zuordnung der C- und H-Atome durch HSQC und HMBC

3.2.2 möglicher Reaktionsmechanismus

Primär findet eine Hydroxylierung von **16** in Allyl-Stellung zur 6 β -Hydroxyverbindung **26b** statt. Mit Pyrrolidin bildet sich dann das Dienamin **IX**, das unter Einwirken des sauren Katalysators zur 19-Nor-1-methyl-Verbindung **X** umgelagert wird. Dies entspricht der Dienon-Phenol-Umlagerung von Steroiden [22]. Erneute allylische Hydroxylierung liefert **XI** mit einer 1-Hydroxymethylgruppe, die als vinyloges Hydrat Formaldehyd eliminiert. Das durch Tautomerisierung des Trienols **XII** gebildete Dien **XIII** wird zum Aromaten **18** dehydriert (Schema 12).



Schema 12: möglicher Reaktionsmechanismus zur Bildung von 18

3.2.3 Rezeptorbindungsstudie

Die Rezeptorbindungsaffinität von **18** wurde in Cytosol-Fractionen vom Uterus des Kaninchens unter Verwendung von 3H -Estradiol als Indikator gemessen. Die Rezeptor-Fractionen wurden 18 h bei 0 °C mit dem markierten Indikator in Gegenwart zunehmender Konzentrationen von Estradiol als Referenzsubstanz oder der Prüfsubstanz inkubiert. Die gebundene Radioaktivität wurde nach Absorption des

freien Indikators durch Dextran-beschichtete Aktivkohle gemessen. Der IC_{50} -Wert wurde ermittelt und die relative Bindungsaffinität (RBA) als Quotient aus der IC_{50} der Referenzsubstanz ($\times 100\%$) und der Testsubstanz berechnet. Die RBA von **18** war kleiner als 0,1%.

3.3 Derivatisierung von Exemestan (9)

α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen sind aktiviert für die Addition von Nucleophilen, da die Eigenschaften der Carbonylgruppe vinylog auf das β -Kohlenstoffatom übertragen werden.

Bei Exemestan (**9**) liegen zwei Besonderheiten vor: Zum einen handelt es sich in Ring A um ein kreuzkonjugiertes System, zum anderen dehnt sich das untere konjugierte System über Ring B bis auf die semicyclische Doppelbindung aus, d.h. es handelt sich hier um eine $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Carbonylverbindung. Die positive Partialladung des Carbonylkohlenstoffs, bedingt durch die Elektronegativität des Sauerstoffs, kann vinylog auf die semicyclische Methylengruppe übertragen werden (Abbildung 7). Somit kann diese das Ziel nucleophiler Angriffe sein, wobei mit Nebenreaktionen in Position 1 zu rechnen ist.

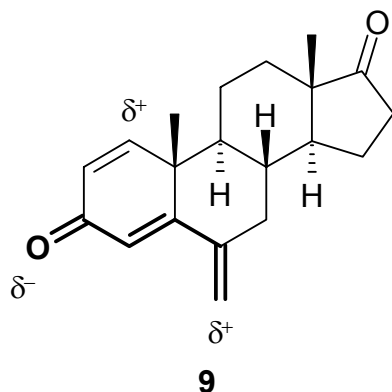
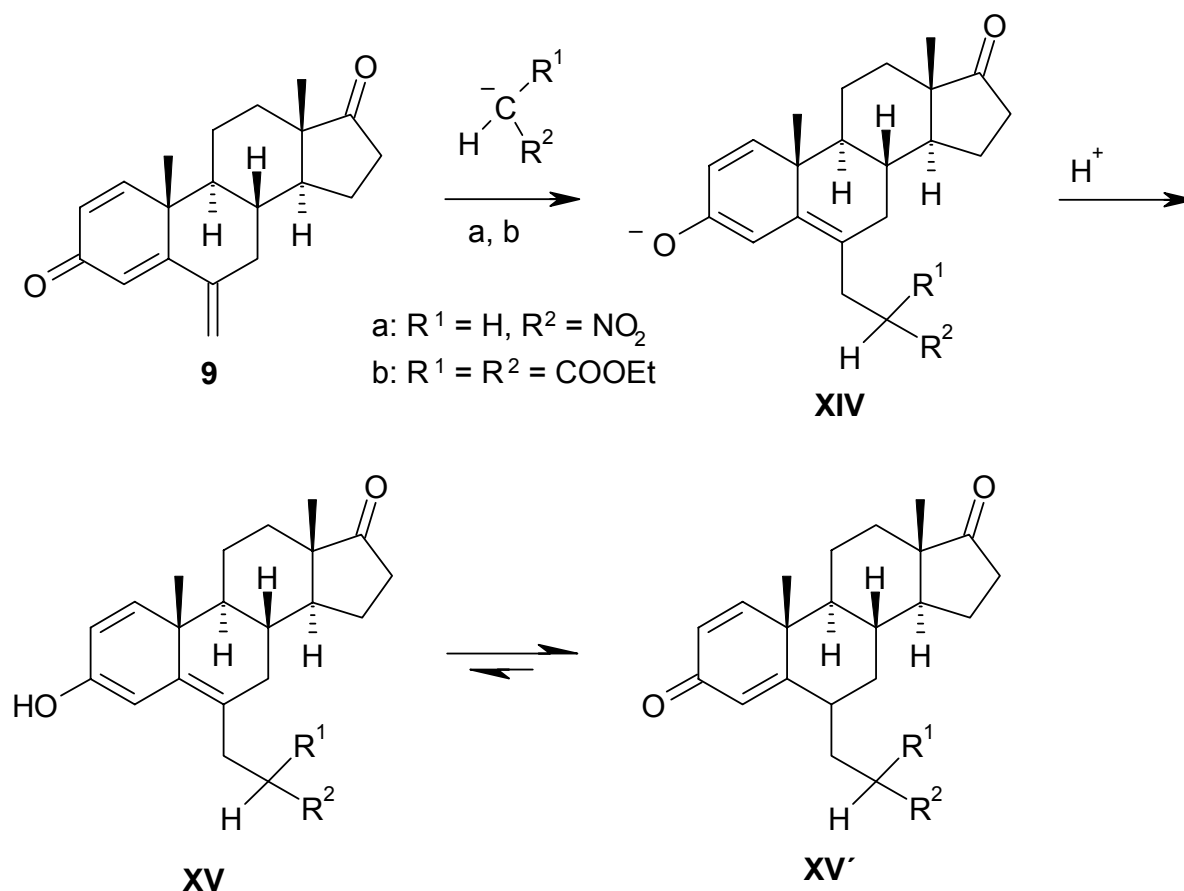


Abbildung 7: Elektronendichteverteilung Exemestan (9)

3.3.1 Michael-Addition

Als *Michael-Addition* [23] bezeichnet man die nucleophile Addition aktiver Methylengruppen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen in Gegenwart basischer Katalysatoren [24] wie Natriumalkoholat [25], Tetramethylguanidin [26], DBU [27] oder *t*-BuOK [28].

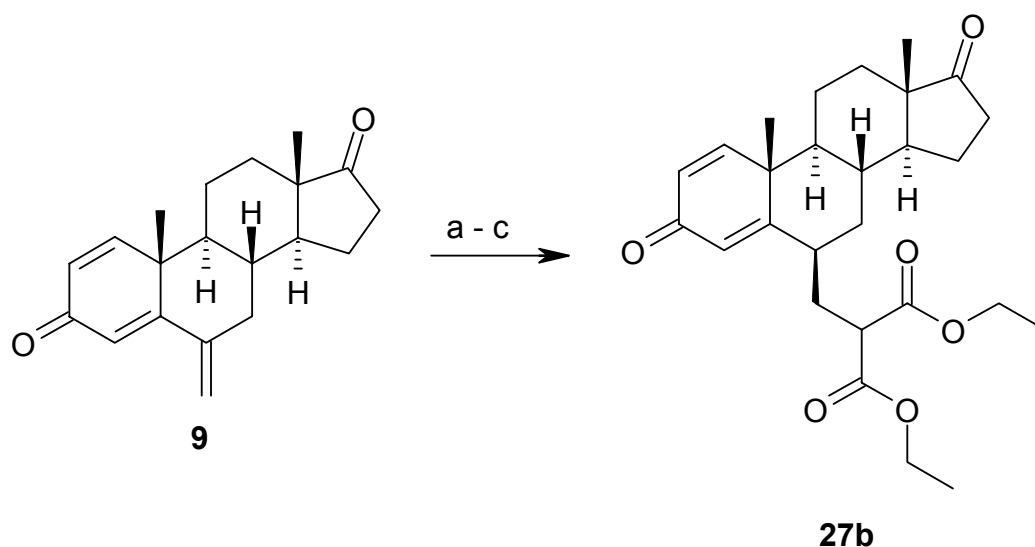
Exemestan (**9**) sollte hier die Funktion des *Michael*-Akzeptors übernehmen, als *Michael*-Donatoren wurden die C,H-aciden Verbindungen Malonsäurediethylester sowie Nitromethan eingesetzt. Durch Einwirkung von Natriumalkoholat bilden sich aus diesen leicht Carbanionen, die als Nucleophile mit dem δ -C-Atom, unter Umständen mit den β -C-Atomen des kreuzkonjugierten Ketons, reagieren, wobei ein resonanzstabilisiertes Enolat-Ion (**XIV**) gebildet wird. Nach Protonierung erfolgt Tautomerisierung zur stabileren Keto-Form (**XV'**) [29]. Das Ergebnis dieser Addition ist die Knüpfung einer neuen C-C-Bindung auf Kosten einer π -Bindung (Schema 13).



Schema 13: *Michael*-Addition an Exemestan (9**)**

3.3.1.1 mit Malonsäurediethylester

Als Base zur Deprotonierung der CH-aciden Komponente Malonsäurediethylester diente Natriumethanolat. Durch 7 h Erhitzen unter N_2 gelang nach Aufarbeitung die Isolierung von **27** als eines von mindestens vier Produkten. Aufgrund sehr ähnlicher R_F -Werte bereitete die fc Abtrennung des gewünschten Produkts Probleme, so dass die Ausbeute nur 6 % betrug. Variation des Lösemittels (Dioxan, THF) bzw. der Base (NaH, DBU) brachte keine Besserung (Schema 14).



	Base	Lösemittel	Bedingungen
a	NaOEt	EtOH	RT, Δ
b	NaH	Dioxan	RT, Δ
c	DBU	THF	RT, Δ

Schema 14: Addition von Malonsäurediethylester an Exemestan (9)

Der Strukturbeweis gelang durch $^1\text{H-NMR}$: Die beim Edukt Exemestan (**9**) gut erkennbaren triplettähnlichen Signale für die 6-Methylenprotonen bei $\delta = 5.00$ und 5.07 ppm sind durch die Addition verschwunden. Die Ethylgruppen der beiden Ester sind bei $\delta = 4.22$ ppm als zwei überlagerte Quartetts (4 H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$) und bei $\delta = 1.28$ ppm als zwei überlagerte Triplets (6 H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$) zu sehen. Das Signal für das durch den Elektronenzug der beiden Carbonylgruppen etwas stärker entschirmte 6^2-H erscheint im Spektrum bei $\delta = 3.51$ ppm als Doppeldublett ($^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz), da die beiden Kopplungspartner an C-6^1 magnetisch nicht äquivalent sind. Am Ring A hat keine Addition stattgefunden; alle drei olefinischen Protonen sind noch vorhanden. Sie befinden sich erwartungsgemäß im tiefen Feld: 1-H ($\delta = 7.08$ ppm) und 2-H ($\delta = 6.27$ ppm) koppeln mit einer relativ großen Kopplungskonstante von $^3J = 10.2$ Hz miteinander. Durch die starre W-Form liefert das 2-H zusätzlich eine Fernkopplung von $^4J = 1.7$ Hz mit dem 4-H ($\delta = 6.12$ ppm), so dass sich als Signalaufspaltung ein Doppeldublett ergibt. Diese kleine Kopplungskonstante lässt sich im Signal von 4-H nicht wieder finden; es ist ein Singulett, das aber im oberen Bereich wie ein Dublett mit ganz kleiner Kopplungskonstante aussieht.

Leider ist dieses Signal für die Entscheidung, ob 6α - oder 6β -Konfiguration vorliegt, enorm wichtig. Durch die Addition ist am C-6 von **27** ein neues Chiralitätszentrum

entstanden. Da die 18- und 19-Methylgruppe jeweils ein scharfes Singulett liefern, kann man davon ausgehen, dass ein Epimer isoliert wurde.

Laut Lit. [30] tritt für 6-Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**28**) nur beim 6 α -Epimer **28a** eine Kopplung zwischen 4-H und 6-H von $^4J = 1.5$ Hz auf. Hier erhält man für 4-H ein Dublett, während das 6 β -Epimer **28b** ein Singulett liefert (Abbildung 8).

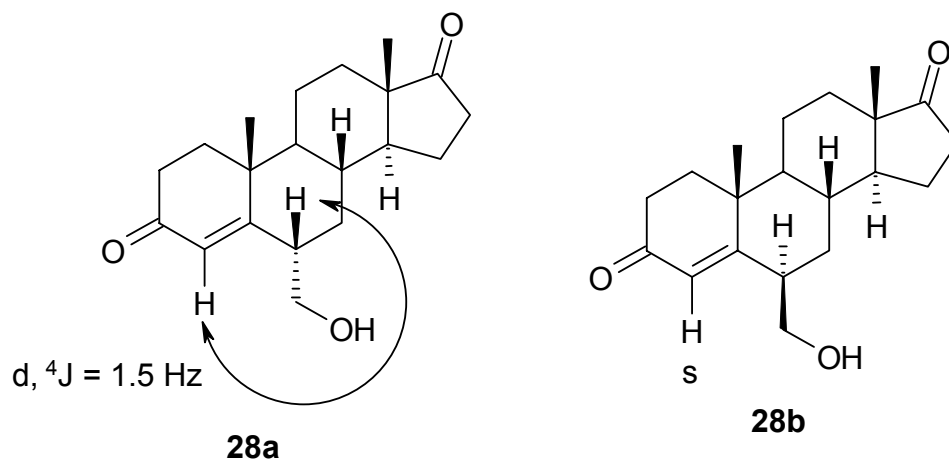


Abbildung 8: Unterscheidung von 6 α - und 6 β -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (28a**) und (**28b**) im ^1H -NMR [30]**

Für **27** sind die Verhältnisse insofern komplizierter, als das 4-H zusätzlich noch mit 2-H koppeln sollte (Abbildung 9). Man müsste also ein Doppeldublett erwarten. Andere Verbindungen dieser Arbeit mit 6 α -Konfiguration liefern für 4-H ein triplettähnliches Signal, da die beiden mittleren Linien des Doppeldublett zusammenfallen (vgl. nächstes Kapitel).

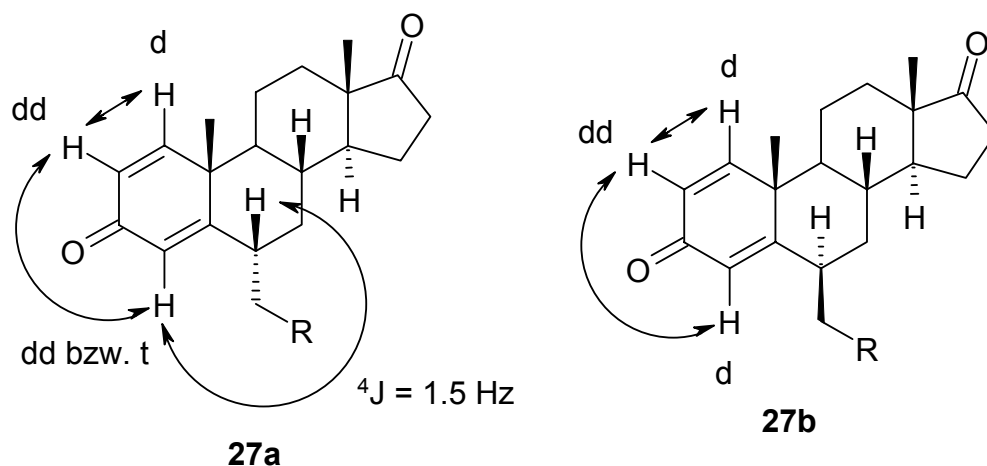


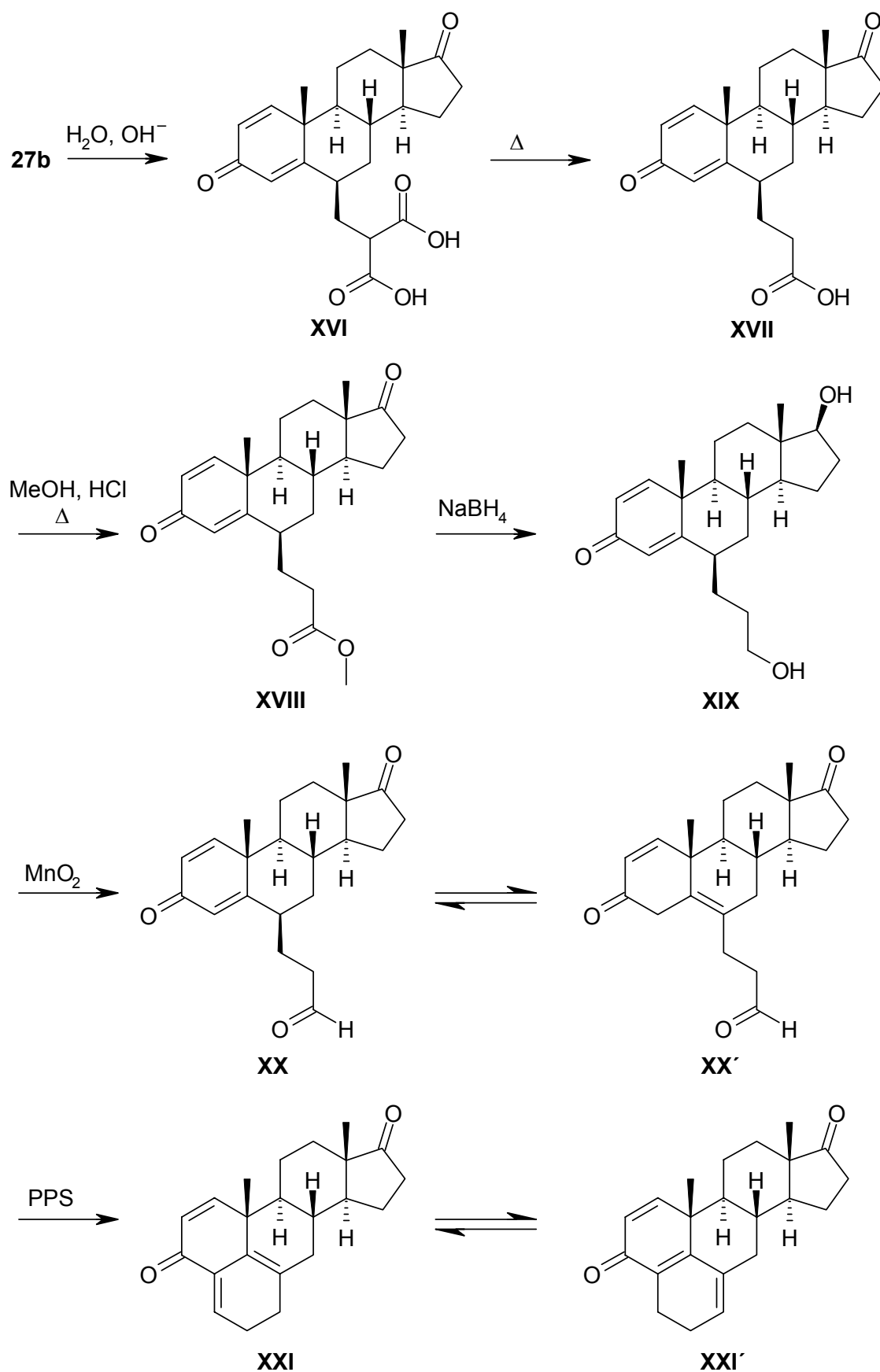
Abbildung 9: Kopplungsverhalten von $\Delta^{1,4}$ -Derivaten im ^1H -NMR

Man kann in dem 4-H-Signal von **27** aber weder ein Triplett noch ein Doppeldublett erkennen, daher liegt der Schluss nahe, dass es nicht mit 6-H koppelt, dass also das 6 β -Epimer **27b** vorliegt.

Im EI-MS erscheint der Molpeak bei $m/z = 456$ mit mittlerer Intensität. Durch die unspezifische Abspaltung von CH_3 kommt man zum benachbarten Peak bei $m/z = 441$. Der sehr intensive Peak bei $m/z = 296$ kann auf die Umkehrung der Additionsreaktion zurückzuführen sein, die letztendlich Edukt, also Exemestan (**9**), liefert. Durch Abspaltung von $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{COOEt})_2$ kommt man zum Basispeak ($m/z = 284$), der Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) entspricht.

Das IR zeigt überlagerte C=O-Valenzschwingungen des Fünfring-Ketons und der Carbonsäureester bei 1736 cm^{-1} sowie eine separierte Bande des α,β -ungesättigten Ketons bei 1661 cm^{-1} .

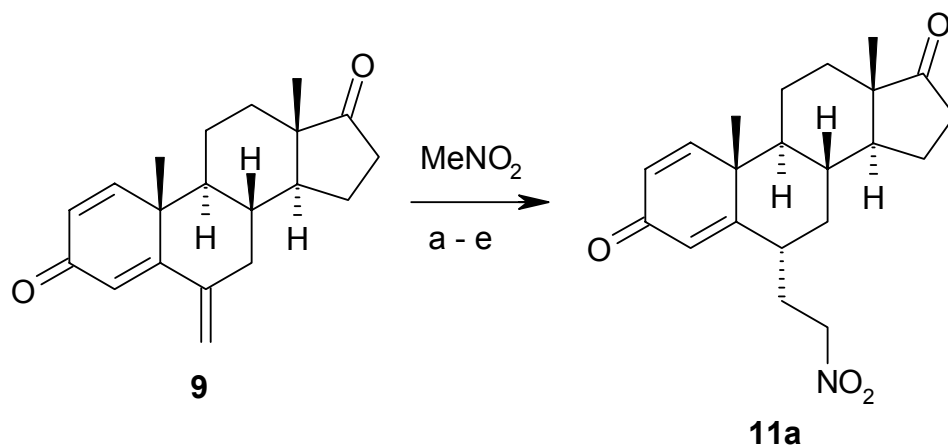
Da diese Reaktion die erste von insgesamt sechs Synthesestufen auf dem Weg zum Cyclisierungsprodukt darstellt (Schema 15), wurde aufgrund der miserablen Ausbeute dieses Synthesevorhaben nicht weiter verfolgt.



Schema 15: geplantes Cyclisierungsprodukt aus 27b

3.3.1.2 mit Nitromethan

Die Addition von Nitromethan an Exemestan (**9**) erwies sich als schwierig. In Anlehnung an Lit. [31] wurde zunächst mit Natriumethanolat in Ethanol bei RT gearbeitet, dann unter Rückfluss erhitzt sowie Basen und Lösemittel variiert (Schema 16). Bei der dc Reaktionskontrolle wurden außer Edukt nur zwei ganz schwache Nebenflecke detektiert und bei der Aufarbeitung nur Edukt isoliert. An der Mikrowelle wurde mit Natriumethanolat in Ethanol gearbeitet. Nach 30 min bei 150 W / 115 °C / 275 psi erhielt man nach Aufarbeitung **11a** in ca. 8%iger Ausbeute. Erst als mindestens 22 h lang unter N₂ rückfließend erhitzt wurde (Natriumethanolat / Ethanol), konnte das gewünschte Produkt in ausreichender Menge isoliert werden. Da das Natriumsalz des Nitromethans im Lösemittel Ethanol schlecht löslich war, wurde in großer Verdünnung gearbeitet. Unter diesen Bedingungen erhält man Ausbeuten zwischen 20 und 30 %. Außer dem Edukt Exemestan (**9**) konnten dc mindestens drei Nebenprodukte detektiert werden, von denen eines das andere Epimer sein könnte. Eine fc Trennung der Nebenprodukte gelang nicht.



	Base	Lösemittel	Bedingungen
a	NaOEt	EtOH	RT, Δ, MW
b	NaH	Dioxan	RT, Δ
c	t-BuOK	t-BuOH	RT, Δ
d	NaOMe	MeOH	RT, Δ
e	DBU	DMF	RT, Δ

Schema 16: Addition von Nitromethan an Exemestan (9**)**

Durch die Addition entsteht am C-6 von **11a** ein neues Chiralitätszentrum. Die Reaktion verläuft nicht diastereoselektiv. Durch FC wurde ein Epimer isoliert. Das ¹H-NMR zeigt für die 18- und 19-Methylgruppe jeweils ein scharfes Singulett. Laut Lit. [30] tritt für 6-Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**28**) nur beim 6α-Epimer **28a**

eine Kopplung zwischen 4-H und 6-H von $^4J = 1.5$ Hz auf (vgl. voriges Kapitel). Bei **11a** koppelt das 4-H zusätzlich noch über eine starre W-Form mit 2-H ($^4J = 1.6$ Hz). Für das 4-H erhält man hier bei $\delta = 6.05$ ppm ein Triplett, das aus dem Zusammenfallen der beiden mittleren Linien eines Doppeldoublets ($^4J_{2,4} = ^4J_{4,6} = 1.6$ Hz) resultiert. Aus diesem Grund kann man davon ausgehen, dass es sich bei der isolierten Substanz um das 6 α -Epimer **11a** handelt. Bei $\delta = 6.28$ ppm liefert das 2-H ein Doppeldoublett, da es einerseits mit 4-H koppelt, andererseits vicinal mit 1-H ($^4J = 1.6$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz). Das 1-H erscheint bei $\delta = 7.08$ ppm als Dublett mit einer großen Kopplungskonstante von $^3J = 10.2$ Hz. Eine theoretisch mögliche *Michael*-Addition an C-1 kann damit ausgeschlossen werden.

Im EI-MS von **11a** erscheint das Molekülion $M^+ = 357$ mit relativ starker Intensität. Die Eliminierung von Wasser führt zum Peak $m/z = 339$.

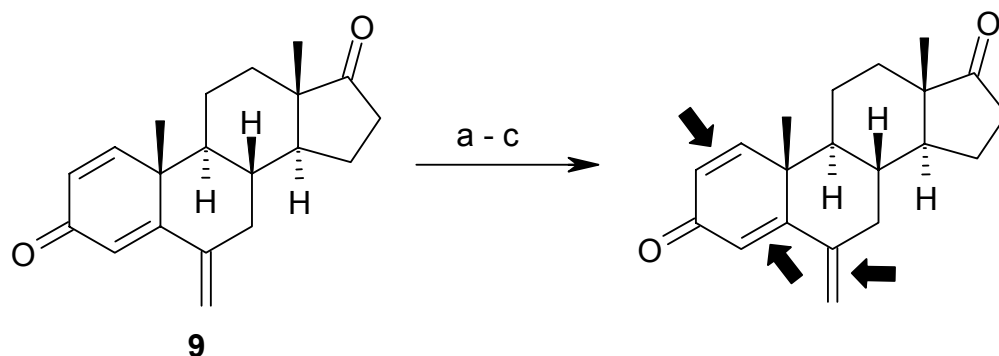
Im IR-Spektrum treten neben den nahezu unveränderten C=O-Valenzschwingungen für das 17-Keton bei 1734 cm^{-1} und für das α,β -ungesättigte Keton bei 1660 cm^{-1} zwei charakteristische Banden für die Nitrogruppe bei 1554 cm^{-1} und 1377 cm^{-1} auf.

Das UV-Absorptionsmaximum liegt mit 243 nm im selben Bereich wie das des Edukts **9**, allerdings fehlt die Schulter um 273 nm, da der längere Teil des kreuzkonjugierten Systems durch die Addition um eine Doppelbindung verkürzt wurde.

3.3.2 Weitere Additionen

3.3.2.1 Brom

In Anlehnung an Lit. [32] sollte Exemestan (**9**) bromiert werden, wobei interessant war, ob sich Brom nur an die semicyclische Doppelbindung oder auch an weitere Doppelbindungen addieren würde (Schema 17). Als Bromierungsreagenz wurde PBPB eingesetzt, das den Vorteil bietet, einfach in der Handhabung zu sein. Zu einer Lösung von Exemestan (**9**) in Eisessig wurde bei RT über 30 min jeweils PBPB in verschiedenen stöchiometrischen Mengen zugesetzt. Der Ansatz wurde jedes mal eine weitere h bei RT gerührt, dann das Produkt durch Wasserzugabe ausgefällt und über P_2O_5 getrocknet.



	Reagenz	Lösemittel	Bedingungen
a	1 PBPB	AcOH	RT,
b	3 PBPB	AcOH	RT,
c	5 PBPB	AcOH	RT, 60 °C

Schema 17: Addition von Brom an Exemestan (9)

Unter der Annahme, dass die semicyclische Doppelbindung und die Doppelbindungen $\Delta^{1,4}$ reagieren, wurden zunächst drei Äquivalente PBPB zugesetzt. Während der Zugabe färbt sich die Lösung kurzzeitig braun, entfärbt sich dann aber sofort, was darauf schließen lässt, dass die Reaktion stattfindet. Gegen Ende der Zugabe bleibt die Färbung bestehen. Die dc Reaktionskontrolle zeigt, dass kein Edukt mehr vorhanden ist, jedoch zwei Produkte mit größeren R_f -Werten entstanden sind (Exemestan (9): $R_f = 0.36$, Produkte: $R_f = 0.66$ bzw. 0.74 , Fließmittel: Cyclohexan / Ethylacetat 3:2). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Produkte durch die Einführung der Bromsubstituenten lipophiler geworden sind.

Ein $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) dieses Produktgemisches zeigt, dass die Signale für die olefinischen Protonen 1-H und 2-H verschwunden sind, dass also hier Bromaddition stattgefunden hat. Brom addiert sich an die Doppelbindung trans-bisaxial. Diese Orientierung der Bromatome erklärt sich durch den Reaktionsmechanismus: Das Brommolekül wird durch die π -Elektronenwolke der Doppelbindung nucleophil angegriffen, und die leicht polarisierbare Br-Br-Bindung wird heterolytisch gespalten. Das so entstandene, cyclische Zwischenprodukt, das Bromonium-Ion, wird vom Bromid-Ion von der dem Brom gegenüberliegenden Seite her angegriffen, und es kommt zur Öffnung des dreigliedrigen Ringes [33]. Dieser Angriff kann an C-1 oder C-2 erfolgen, d.h., theoretisch können das 1α , 2β -Dibrom- und das 1β , 2α -Dibromderivat entstehen (Abbildung 10).

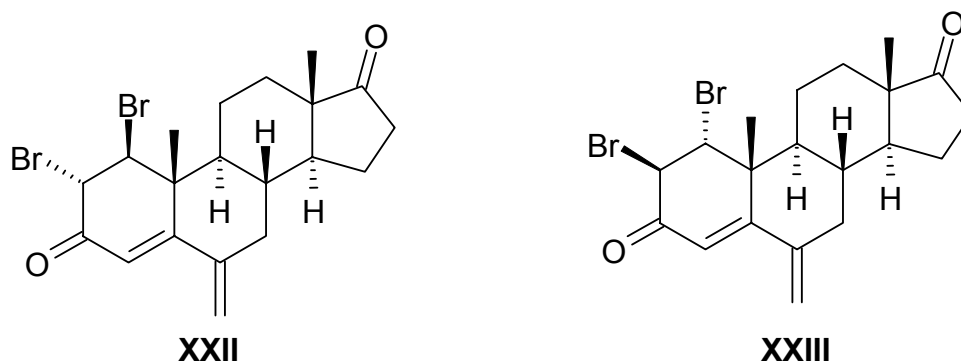


Abbildung 10: mögliche Bromierungsprodukte von Exemestan (ca. 2/3)

Da equatoriale Substituenten im allgemeinen stabiler sind als axiale [34], findet offensichtlich eine Konformationsänderung des Ringes A statt, so dass die Bromatome von der axialen in die equatoriale Position übergehen. Deutlich wird dies an der großen Kopplungskonstante $^3J = 11.2$ Hz für die entsprechenden 1-H- und 2-H-Protonen. Diese werden durch die Bromsubstituenten entschirmt und liefern zwei Dubletts bei $\delta = 4.00$ und 4.40 ppm. Anhand der Karplus-Kurve [35], die die Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstante 3J vom Diederwinkel Φ beschreibt, kann man für $^3J = 11.2$ Hz einen Diederwinkel von $\Phi = 180^\circ$ ablesen und somit feststellen, dass diese Protonen bisaxial stehen und die Bromatome somit bisequatorial.

Anhand der Verdopplung auffälliger Signale wie der Singuletts für 18-H₃, 19-H₃ und 4-H kann man erkennen, dass es sich um ein Gemisch von mindestens zwei Substanzen handelt. Durch Vergleich der Integrale errechnet sich ein Mengenverhältnis von 2:1. Das 4-H zeigt für beide Substanzen ein Singulett; da durch die Addition von Brom in Position 1 und 2 die starre W-Form aufgehoben ist, und somit auch keine Fernkopplung zwischen 4-H und 2-H mehr existiert. Bei $\delta = 6.32$ ppm erscheint das Signal für 4-H mit größerer Intensität, bei $\delta = 6.51$ ppm das mit geringerer. Die Dubletts der 1-H- und 2-H-Protonen sind überlagert. Für die mengenmäßig überwiegende Substanz liegen sie bei $\delta = 4.00$ und 4.40 ppm ($^3J = 11.2$ Hz), für die andere bei $\delta = 4.08$ und 4.33 ppm ($^3J = 11.4$ Hz).

Von der Intensität her passend zu der mengenmäßig überwiegenden Substanz erscheinen bei $\delta = 4.81$ ppm und $\delta = 5.16$ ppm zwei Signale für die 6-Methylenprotonen, d.h., hier hat keine Addition stattgefunden. Für das Produkt, bei dem hier jedoch Bromaddition stattgefunden hat, sind zwei Dubletts für die

diastereotopen Br-CH₂-Protonen zu erwarten. Diese liegen unter den überlagerten Dubletts für die 1-H- und 2-H-Protonen von beiden Substanzen. Hier sind vier Diastereomere möglich, so dass sich für die zweite Komponente dieses Gemisches letztlich die Strukturvorschläge **XXIV** – **XXVII** ergeben (Abbildung 11).

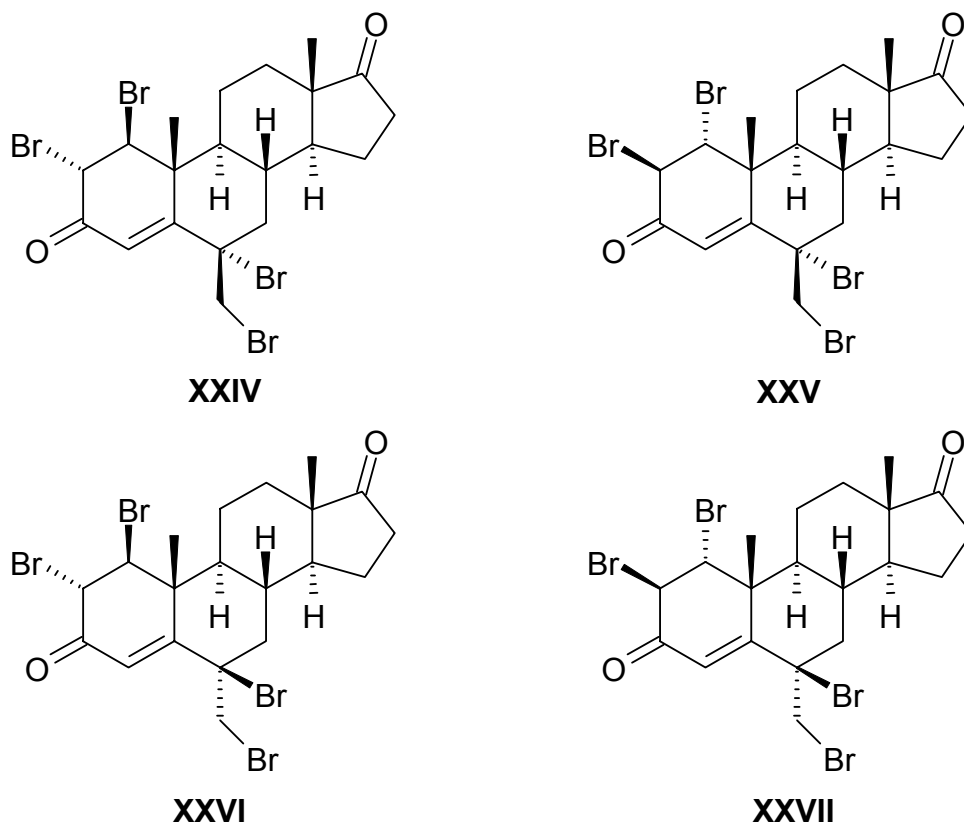


Abbildung 11: mögliche Bromierungsprodukte von Exemestan (9) (ca. 1/3)

Auffällig ist, dass bei beiden Substanzen auch die Signale für 19-H₃ ins tiefe Feld verschoben sind: Beim Edukt Exemestan (**9**) liegt das Singulett für 19-H₃ bei $\delta = 1.17$ ppm, bei den beiden Bromderivaten bei $\delta = 2.07$ bzw. 2.10 ppm, da die Protonen durch den benachbarten Bromsubstituenten in Position 1 entschirmt werden.

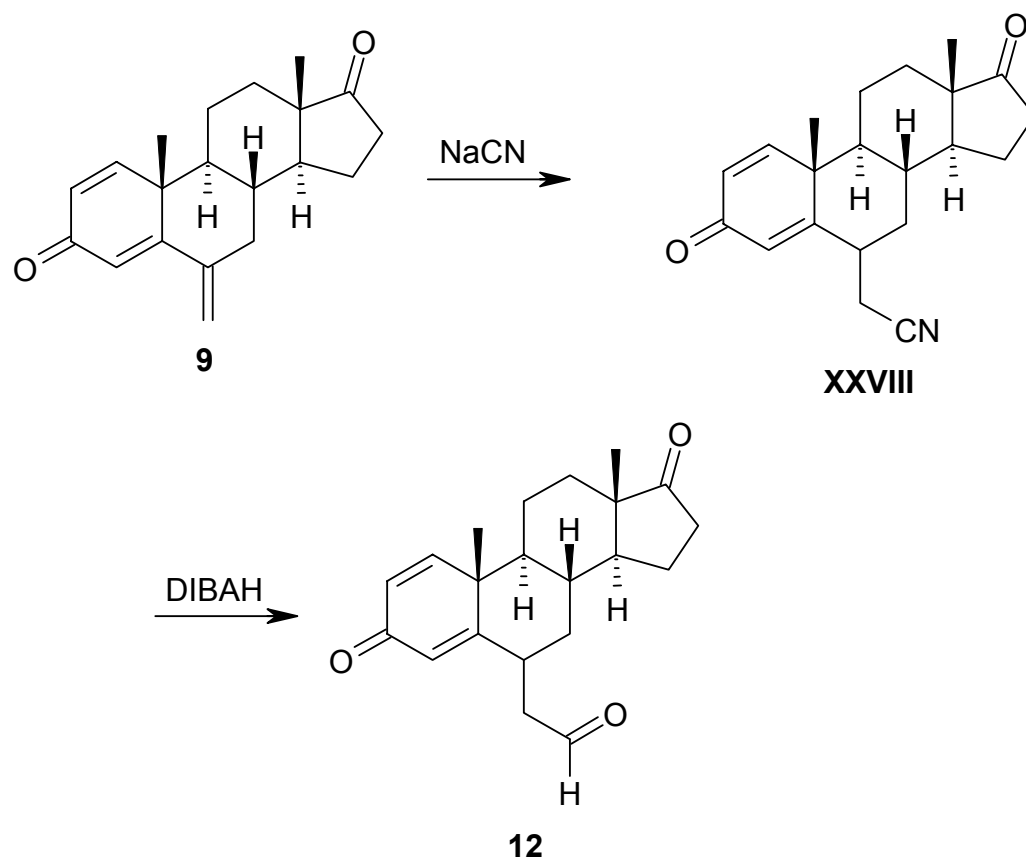
Da Substitutionen von Androst-4-en-3,17-dion (**2**) üblicherweise in 2 α - und 6 β -Position erfolgen, sollten die beiden Hauptprodukte die Strukturen **XXII** und **XXVI** aufweisen.

Bei dem Versuch, die beiden Substanzen fc zu trennen (Eluent: Cyclohexan / Ethylacetat 3:1), fand leider Zersetzung statt. Von der Säule kam ein komplexes Substanzgemisch, das eine Isolierung geschweige denn eine Strukturaufklärung unmöglich machte.

In der Hoffnung, Exemestan (**9**) selektiv in Position 1 und 2 bromieren zu können, wurden weitere Versuche unternommen, bei denen das Reagenz PBPB in äquimolarer Menge eingesetzt wurde. Ferner sollte durch einen Überschuss an PBPB und durch Arbeiten bei 60 °C eine komplette Bromierung erreicht werden. Alle Versuche lieferten aber nur Substanzgemische, die sich bei der Aufarbeitung zersetzten.

3.3.2.2 Cyanwasserstoff

Als relativ starkes Nucleophil wurde Cyanid eingesetzt, welches wie die *Michael*-Donatoren die Positionen 1 und 5 sowie die semicyclische Doppelbindung von Exemestan (**9**) angreifen könnte. Letztere Reaktion wäre wünschenswert, da durch anschließende Reduktion des Nitrils **XXVIII** mit DIBAH [36] der Aldehyd **12** zugänglich wäre (Schema 18), der dann weiter zum Dihydropyridin **13** umgesetzt werden könnte.



Schema 18: Syntheseweg über das Nitril XXVIII zum Aldehyd 12

Exemestan (**9**) wurde in Ethanol gelöst und zu einer Lösung von vier Äquivalenten Natriumcyanid in H₂O getropft [37]. Es wurde bei RT gerührt und eine dc

Reaktionskontrolle durchgeführt. Nach 4 h waren vier Nebenflecken im DC zu erkennen, die im Laufe weiterer 18 h an Intensität zunahmen. Eine vollständige Umsetzung wurde allerdings nicht erreicht. Nach Wasserzusatz und Ansäuern wurde mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organischen Phasen gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde einer FC (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 2:1) unterzogen. Es wurde nur ein Substanzgemisch isoliert, das das Edukt Exemestan (**9**) und ein Produkt im Verhältnis 7:1 enthielt, erkennbar an der Verdopplung der auffälligen Singulett für 18- H_3 und 19- H_3 . Während die charakteristischen Signale für das 1-H ($\delta = 7.07$ ppm, d, $^3J = 10.2$ Hz) und das 2-H des Edukts **9** ($\delta = 6.26$ ppm, dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz) nur einmal auftreten, ist neben dem Signal für das 4-H ($\delta = 6.17$ ppm, d, $^4J = 1.9$ Hz) ein Singulett bei $\delta = 6.12$ ppm mit der dem Produkt **XXIX** entsprechenden Intensität auszumachen. Dies legt den Schluss nahe, dass das 4-H des Produkts **XXIX** seinen Kopplungspartner, das 2-H, verloren hat, weil Addition von HCN an die Doppelbindung Δ^1 stattgefunden hat. Dementsprechend sind die Signale für 1-H und 2-H des Produkts im olefinischen Bereich verschwunden. Bei $\delta = 3.25$ ppm befindet sich ein Triplett mit $^3J = 3.8$ Hz mit der Intensität für 1 H bezogen auf das Produkt. Dieses Signal ist dem 1-H zuzuordnen, das durch die sp^3 -Hybridisierung des C-1 zwar nicht mehr im tiefen Feld bei ca. $\delta = 7$ ppm absorbiert, aber durch den negativen induktiven Effekt des Nitrils soweit entschirmt ist, dass es bei $\delta = 3.25$ ppm separiert von den übrigen an sp^3 -hybridisierten C-Atomen stehenden Protonen in Resonanz tritt. Für das Produkt sind außerdem die triplettähnlichen Signale für die 6-Methylenprotonen bei $\delta = 5.10$ ppm und $\delta = 5.23$ ppm auszumachen, was bedeutet, dass an der semicyclischen Doppelbindung keine Addition stattgefunden hat. Für Exemestan (**9**) sind die Signale der 6-Methylenprotonen unverändert bei $\delta = 5.00$ ppm und $\delta = 5.07$ ppm zu finden.

Dem in dieser Fraktion untersuchten Produkt **XXIX** kommt damit vermutlich folgende Struktur zu (Abbildung 12):

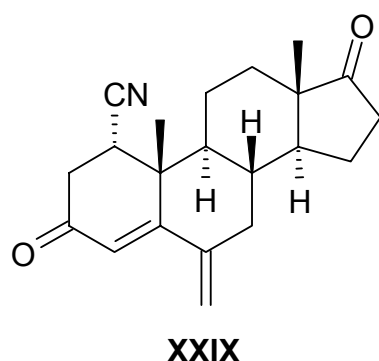


Abbildung 12: Additionsprodukt XXIX von HCN an Exemestan (9)

Von dem Nitrilsubstituenten in Position 1 kann nach Lit. [12] angenommen werden, dass er α -ständig ist.

Es konnte kein weiteres der vier dc detektierten Produkte soweit isoliert werden, dass daraus auswertbare ^1H -NMR-Spektren angefertigt werden konnten.

3.3.2.3 Stetter-Reaktion

Als weiteres Nucleophil für die Addition an Exemestan (9) sollte ein aliphatischer Aldehyd wie Acetaldehyd eingesetzt werden, dessen ursprünglich elektrophiles Carbonyl-C-Atom analog der Benzoin-Addition zum reaktiven Nucleophil umgepolt wird.

Bei der Benzoin-Addition werden aus aromatischen und heterocyclischen Aldehyden unter dem katalytischen Einfluss von Cyanid-Ionen reaktive Carbanionen erzeugt. Diese reagieren mit dem jeweiligen Aldehyd zum Acyloin (α -Hydroxyketon) [38]. *Stetter* hat herausgefunden, dass man diese Carbanionen auch ähnlich einer *Michael*-Addition an die Doppelbindung von α,β -ungesättigten Ketonen, Estern und Nitrilen addieren kann [39]. Für aliphatische Aldehyde kommt diese Methode aufgrund der starken Basizität der verwendeten Alkalicyanide nicht in Betracht. In der Biochemie ist die Acyloin-Bildung aus aliphatischen Aldehyden auf die katalytische Wirkung des Thiazolium-Teils des Thiamins (Vitamin B1) zurückzuführen [40]. *Stetter* hat erfolgreich Azoliumsalze als Katalysatoren für die Addition von aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Aldehyden an α,β -ungesättigte Ketone, Ester und Nitrile eingesetzt (Schema 19). Das bei der Reaktion von dem Thiazolium-Salz mit einer Base entstehende Ylid **XXX** greift nucleophil die Carbonylstruktur des Aldehyds an. Wie die Cyan-Gruppe stabilisiert die Thiazolium-Komponente das resultierende Carbanion durch Delokalisierung der negativen Ladung.



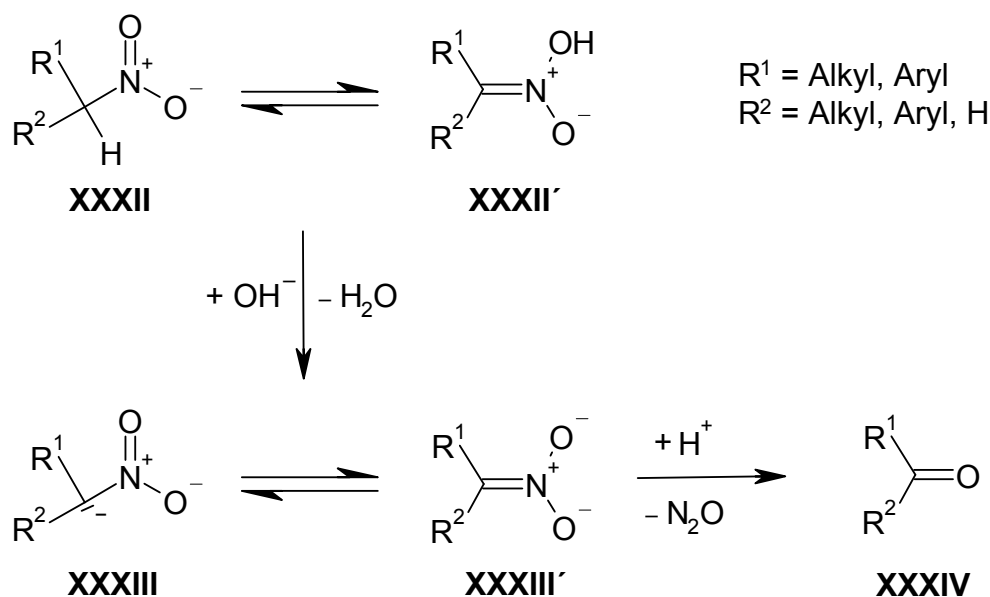
Nach Addition an die aktivierte Doppelbindung entsteht durch Tautomerisierung und nachfolgende Abspaltung des Thiazoliumsalzes eine 1,4-, bei Exemestan (**9**) eine 1,6-Dicarbonyl-Verbindung **XXXI**.

Exemestan (**9**) wurde mit 1.5 Äquivalenten Acetaldehyd, 0.1 Äquivalenten 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazoliumchlorid und 0.4 Äquivalenten Triethylamin in 20 ml Ethanol unter N₂ rückfliessend erhitzt [41]. Nach 15 h war keine Umsetzung festzustellen, und ein ¹H-NMR zeigte nach entsprechender Aufarbeitung nur Edukt. Die Verwendung von DMF als Lösemittel lieferte das gleiche negative Ergebnis. Die *Stetter*-Reaktion erwies sich damit als ungeeignet bei der Verwendung von Exemestan (**9**) als *Michael*-Akzeptor. Dies kann zwei Gründe haben: Zum einen zeigte sich bereits durch die vorherigen Additionsreaktionen von Nitromethan, Malonsäurediethylester, Brom oder Cyanid, dass die semicyclische Doppelbindung nur wenig aktiviert ist. Möglicherweise reicht diese für die *Stetter*-Reaktion nicht aus. Zum anderen handelt es sich bei dem Steroid **9** um einen sterisch sehr anspruchsvollen Substituenten, der vermutlich den nucleophilen Angriff extrem erschwert. *Katritzky* et al. berichten ebenfalls von Problemen bei der Verwendung sterisch anspruchsvoller *Michael*-Akzeptoren [42].

3.3.3 Nef-Reaktion

Unter der klassischen *Nef*-Reaktion versteht man die saure Hydrolyse des Alkalimetallsalzes einer Nitroverbindung [43]. Primäre Nitroalkane liefern dabei Aldehyde, während aus sekundären Nitroverbindungen Ketone entstehen. Aufgrund des stark sauren Reaktionsmediums und unbefriedigender Ausbeuten bei sterisch gehinderten Nitroverbindungen [44] ist der Anwendungsbereich der klassischen *Nef*-Reaktion eingeschränkt. Daher wurden zahlreiche Varianten dieser präparativ wichtigen Synthese-Transformation entwickelt, die unter hydrolytischen, oxidativen oder reduzierenden Bedingungen im sauren, basischen oder neutralen Milieu arbeiten [45].

Bei der *Nef*-Reaktion (Schema 20) erfolgt über die tautomere aci-Form **XXXII'** der Nitro-Verbindung **XXXII** die basenkatalysierte Deprotonierung zum Salz der Nitronsäure **XXXIII** / **XXXIII'** (Nitronat). Nach Zusatz von Mineralsäuren bildet sich unter Abspaltung von N₂O die Carbonyl-Verbindung **XXXIV**.



Schema 20: Nef-Reaktion

Zur Darstellung von **12** wurde **11a** in 0.5 M-methanolischer KOH gelöst und langsam in eine eiskalte 3 M-H₂SO₄ eingetropft. Auf oxidative oder reduktive Methoden wurde verzichtet, da Nebenreaktionen am Steroid befürchtet wurden.

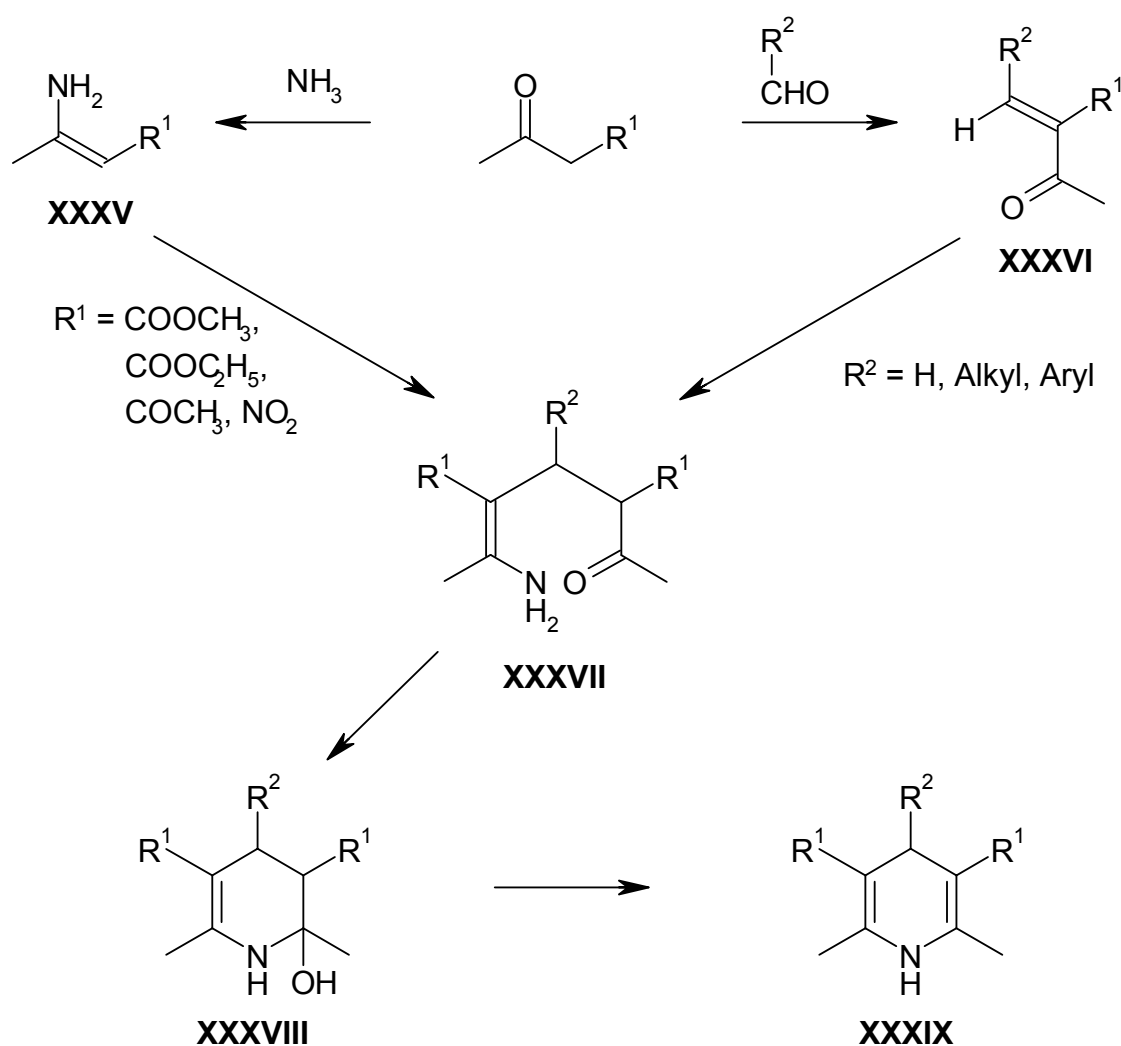
Den Strukturbeweis liefert das ¹H-NMR, das das erwartete Singulett für das Aldehyd-Proton bei $\delta = 9.87$ ppm aufweist. Im ¹³C-NMR befindet sich im Bereich zwischen $\delta = 180$ und 220 ppm außer den beiden Ketonen des Steroids ein drittes Signal, nämlich das für den Aldehyd bei ca. $\delta = 200$ ppm. Von den chemisch inäquivalenten Methylen-Protonen der Formylmethylen-Gruppe erscheint im ¹H-NMR eines bei $\delta = 2.87$ ppm als Doppeldublett mit einer geminalen Kopplungskonstante von $^2J = 17.7$ Hz und einer vicinalen von $^3J = 5.4$ Hz. Das andere Methylen-Proton liefert bei $\delta = 3.14$ ppm ein zentriertes Multiplett. Anhand des Triplett für das 4-H bei $\delta = 5.96$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 1.7$ Hz erkennt man, dass die Formylmethylen-Gruppe α -ständig sein muss, da eine Kopplung mit dem 6 β -H vorliegt [30].

Im IR-Spektrum tritt neben den auch beim Edukt auftretenden C=O-Valenzschwingungen des Fünfring-Ketons bei 1730 cm^{-1} sowie des ungesättigten Ketons bei 1659 cm^{-1} zusätzlich ein Signal bei 1720 cm^{-1} für die Aldehyd-Funktion auf, während die Banden für die Nitro-Gruppe fehlen.

Im EI-MS erscheint der Molpeak mit starker Intensität bei $m/z = 326$. Durch Abspaltung einer CH₃-Gruppe kommt man zum Nachbarpeak bei $m/z = 311$.

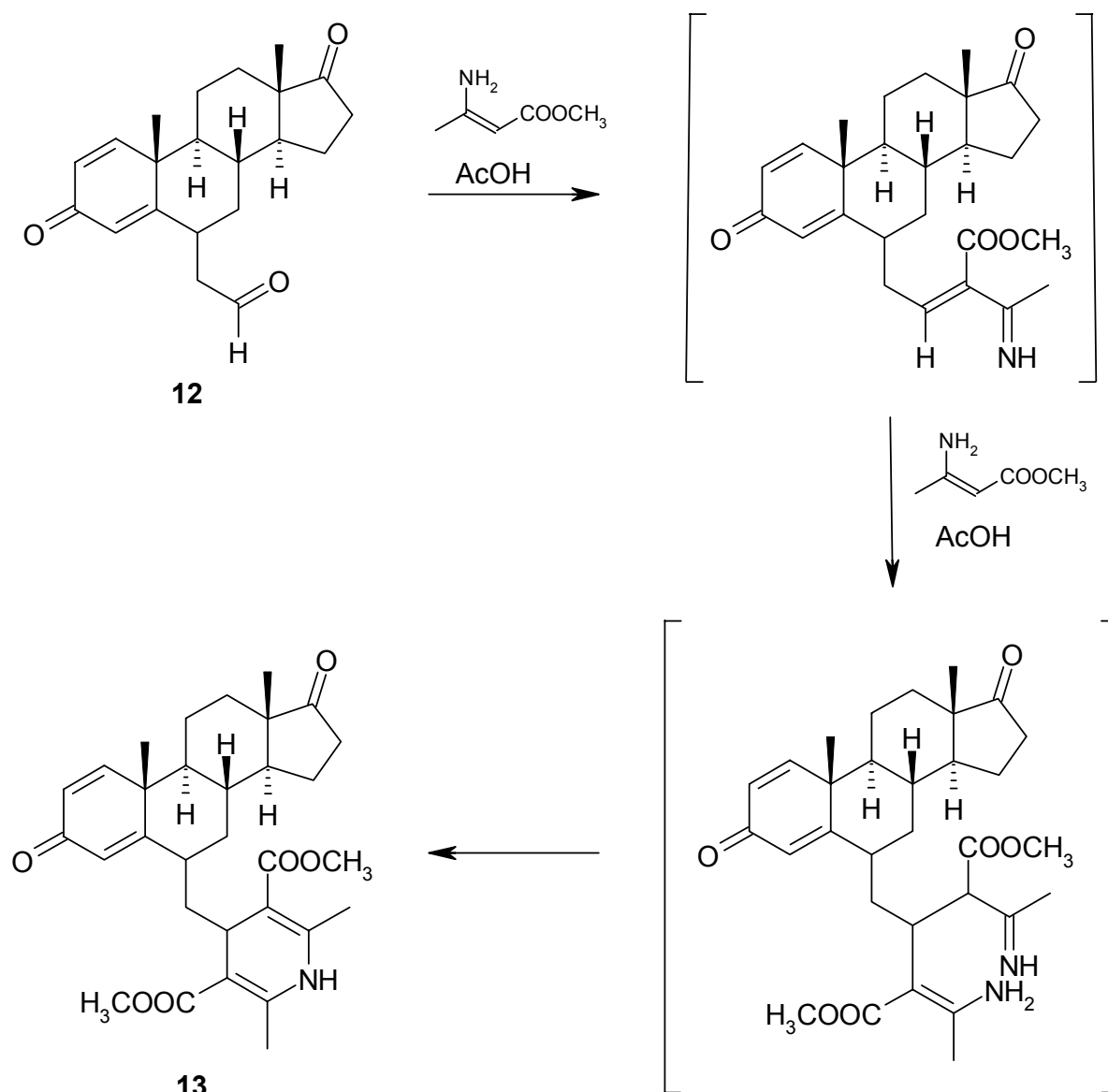
3.3.4 Hantzsch-Synthese

Bei der von *Hantzsch* erstmals beschriebenen und nach ihm benannten 1,4-Dihydropyridinsynthese werden ein Molekül Aldehyd, ein Molekül Ammoniak und zwei Moleküle eines β -Ketoesters in einer Eintopfreaktion umgesetzt [46]. Der β -Ketoester bildet einerseits mit Ammoniak das Enamin **XXXV**, andererseits mit dem Aldehyd in einer *Knoevenagel*-Reaktion die Benzyliden-Verbindung **XXXVI**. **XXXV** und **XXXVI** reagieren in einer *Michael*-Addition zu **XXXVII**, das dann unter Ringschluß **XXXVIII** und anschließender Wasserabspaltung das 1,4-Dihydropyridin **XXXIX** bildet [47] (Schema 21).



Schema 21: Dihydropyridinsynthese nach *Hantzsch*

Bei der Synthese des 1,4-Dihydropyridins **13** aus **12** wurde eine Variante der *Hantzsch*-Synthese angewandt, bei der der *Michael*-Donator direkt in Form des β -Aminocrotonsäuremethylesters eingeführt wurde [48] (Schema 22).



Schema 22: Synthese von 13

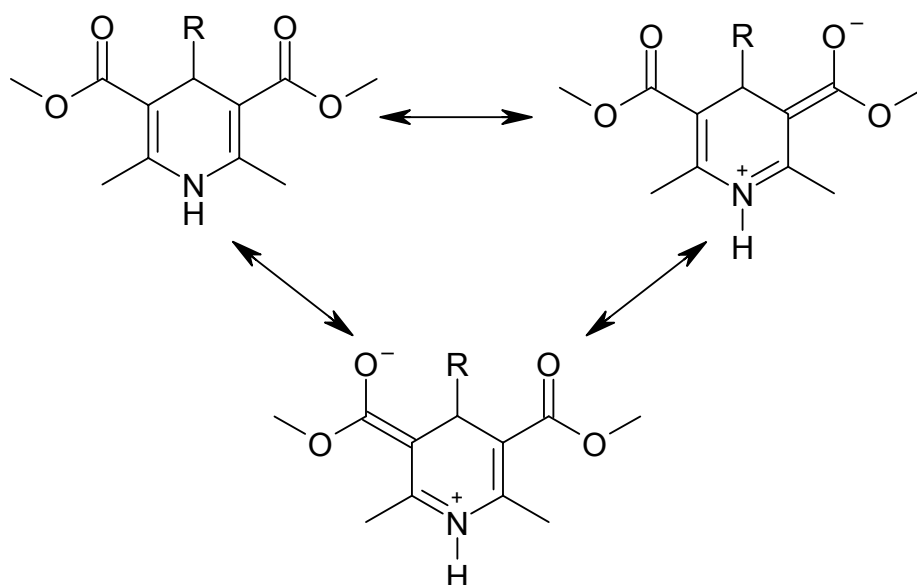
Im ^1H -NMR von **13** ist durch die Bildung des Dihydropyridins das Singulett für das Aldehydproton bei $\delta = 9.87$ ppm verschwunden. Die beiden Methylgruppen am Dihydropyridinring liefern getrennte Singulets bei $\delta = 2.31$ und 2.33 ppm, die Ester-Methylgruppen ebenfalls bei $\delta = 3.67$ und 3.82 ppm. Das 4'-H des Dihydropyridinrings erscheint bei $\delta = 4.05$ ppm als Triplett, da es mit den Methylen-Protonen koppelt. Für das NH ist ein Singulett bei $\delta = 6.14$ ppm zu finden. Das 4-H des Steroids liefert ein triplettähnliches Signal bei $\delta = 6.27$ ppm. Daher kann man nach Lit. [30] davon ausgehen, dass der Substituent in Position 6 α -ständig ist, da das 4-H nicht nur mit 2-H, sondern auch mit 6 β -H über vier Bindungen koppelt.

Im ^{13}C -NMR ist bei $\delta = 168.15$ ppm ein intensives Signal für die beiden Carbonyl-Kohlenstoffatome der Ester zu finden, dass als quartäres C im DEPT-Spektrum nicht mehr vorhanden ist. In dem Bereich ab $\delta = 100$ ppm sind neben den üblichen Signalen für die quartären Kohlenstoffatome C-17, C-3 und C-5 vier zusätzliche vorhanden, die von dem Dihydropyridinring stammen: Bei $\delta = 102.87$ und 103.28 ppm die für C-3' und C-5' und bei $\delta = 145.45$ und 145.95 ppm die Signale für C-2' und C-6'. Bei beiden Methylgruppen am Dihydropyridinring geben zwei getrennte Signale bei $\delta = 19.46$ und 19.56 ppm, ebenso die beiden Methylgruppen der Ester bei $\delta = 51.13$ und 51.19 ppm.

Im IR-Spektrum ist zusätzlich zu den Carbonyl-Valenzschwingungen für das α,β -ungesättigte Keton bei 1659 cm^{-1} und für das Fünfring-Keton bei 1739 cm^{-1} eine für die Carbonylgruppen der Ester bei 1696 cm^{-1} vorhanden. Bei 3334 cm^{-1} ist die NH-Valenzschwingung als deutlicher Beleg für die Dihydropyridin-Struktur zu sehen.

Da der Dihydropyridin-Ring erfahrungsgemäß leicht zum Pyridin dehydriert wird (siehe Kapitel 3.4.4), wurde zur massenspektrometrischen Charakterisierung die Elektrospray-Ionisation (ESI-MS) als Methode der Wahl angewandt. Im Gegensatz zu EI- und CI-MS ist die Substanz hier keiner thermischen Belastung ausgesetzt. Als Molpeak wurde $m/z = 544$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ gefunden.

Das UV-Spektrum unterscheidet sich grundlegend von dem des Edukts: Es weist zwei Absorptionsmaxima bei 235 und bei 343 nm auf, wobei das zweite von der Intensität her schwächer als das erste ist. Der Aldehyd **12a** liefert nur ein Absorptionsmaximum bei 243 nm . Das zweite Absorptionsmaximum von **13a** ist auf den Dihydropyridinteil des Moleküls zurückzuführen. Dabei handelt es sich um ein bisvinyloges Carbamat, welches als Merocyanin farbigend und verantwortlich für das Absorptionsmaximum bei 343 nm ist (Schema 23).



Schema 23: Merocyanin

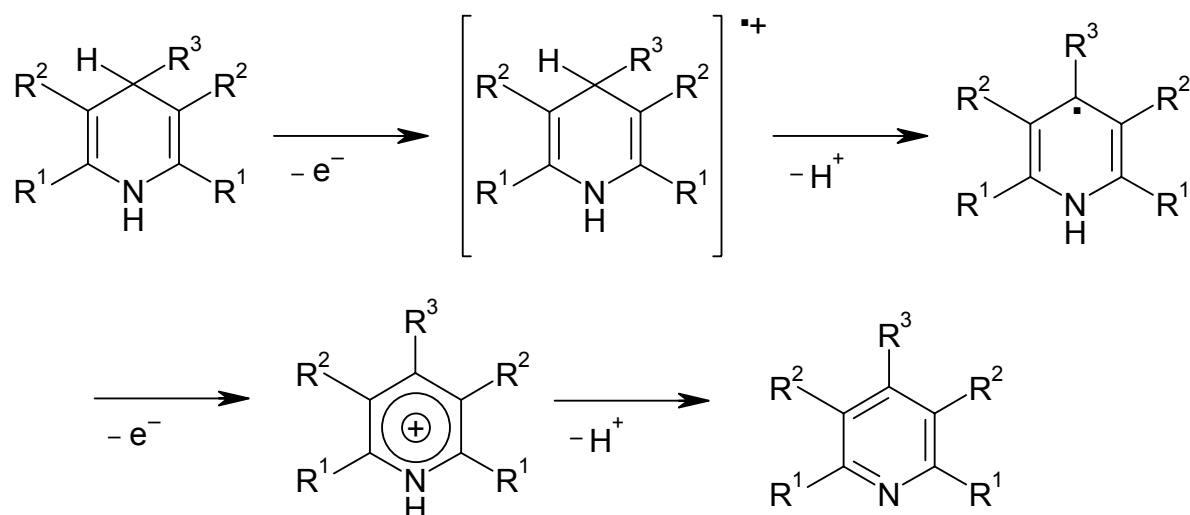
Das erste Maximum bei 235 nm ist auf den Steroidteil zurückzuführen.

Um eine Aussage über das Maß der Oxidierbarkeit des Dihydropyridinderivates **13a** machen zu können, wurde das Halbstufenpotential ($E_{1/2}$) bei der anodischen Oxidation bestimmt. Dadurch gewinnt man Erkenntnisse über die Stabilität der Substanz und kann diese mit anderen Verbindungen, klassischerweise mit Nifedipin (**29**), vergleichen. Als Verfahren wurde die Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) an der rotierenden Platinelektrode (RPE) gewählt. Gegenüber der klassischen Gleichstrom-Voltammetrie (DCV) ist die Empfindlichkeit der Messungen höher und man erhält leichter auswertbare Glockenkurven. Die Halbstufenpotentiale lassen sich hierbei leicht aus dem Spitzenpotential (E_P) und der Pulsamplitude ($\Delta E = -100$ mV) errechnen [49]:

$$E_{1/2} = E_P + \Delta E/2$$

Eingesetzt wurde eine Lösung der Substanz **13a** (0.025 mmol / 50 ml) in MeCN mit Lithiumperchlorat (0.05 mol/l) als Leitelektrolyt. Die Verwendung von Lithiumperchlorat besitzt den Vorteil, dass der polarographische Spannungsbereich einer Platinelektrode in MeCN bis ca. 2 V voll ausgenutzt werden kann, da Lithiumperchlorat selbst ein Grenzpotential von 2.6 V aufweist. Zudem ist es relativ kostengünstig. Gemessen wurde gegen eine gesättigte Kalomelektrode (GKE) als Bezugselektrode unter Verwendung einer Platindrahtelektrode als Hilfselektrode. Ludvik et al. [50,51] fanden für die elektrochemische Oxidation von 1,4-

Dihydropyridinen eine Zweielektronenreaktion, die nach dem sogenannten ECE-Mechanismus (elektrochemische, chemische, elektrochemische Reaktion) abläuft (Schema 24):



Schema 24: ECE-Mechanismus [50]

Für Nifedipin (**29**) wird ein Literaturwert von +1.15 V angegeben [50]. Dieser wurde mit Tetraethylammoniumperchlorat (0.1 mol/l) in MeCN / Toluol (1:1) als Leitelektrolyten bestimmt. Von Görlitzer und Schmidt wurde dieser Wert mit Lithiumperchlorat (0.05 mol/l) in MeCN bestätigt [52]. **13a** zeigt ein dem Nifedipin (**29**) sehr ähnliches Halbstufenpotential von $E_{1/2} = +1.18$ V.

Erstaunlich ist, dass die Ester-Methylgruppen im ^1H -NMR zwei Signale liefern, die einen relativ großen Unterschied in der chemischen Verschiebung von 0.15 ppm aufweisen. Üblicherweise ergeben diese nur ein Signal. Daher kam der Verdacht auf, es könne sich um das 1,2-Dihydropyridinderivat **XL** handeln (Abbildung 13).

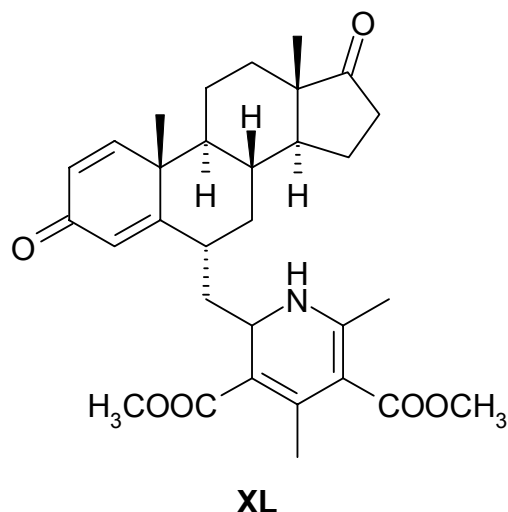


Abbildung 13: theoretisches (Neben-)Produkt XL bei der *Hantzsch*-Synthese

1,2-Dihydropyridine können als Nebenprodukte bei der *Hantzsch*-Synthese anfallen. *O'Callaghan* entwickelte eine Methode, diese als Hauptprodukte darzustellen [53] und postulierte später einen Reaktionsmechanismus, bei dem er die Bildung von Aldiminen aus Aldehyden und Ammoniak formuliert [54].

Das ermittelte Halbstufenpotential von **13a** ($E_{1/2} = +1.18$ V) spricht jedoch dafür, dass es sich um das 1,4-Dihydropyridin handelt, da es dem des Nifedipins (**29**) sehr nahe kommt. Zudem sind die 1,2-Dihydropyridine erfahrungsgemäß oxidationsempfindlicher, d.h. die Halbstufenpotentiale sind niedriger [55].

Darüber hinaus wurden zweidimensionale Spektren aufgenommen, um den Verdacht auszuräumen, **13a** sei ein 1,2-Dihydropyridin:

Im H,H-COSY hätte man, für den Fall, dass **13a** ein 1,2-Dihydropyridin ist, einen Kreuzpeak zwischen den einzigen beiden Protonen am Dihydropyridinring, dem NH und dem 2'-H, finden müssen. Dies war nicht der Fall.

Durch H,C-Korrelation via 1J (HSQC) und nJ (HMBC) wurde ein Großteil der Signale zugeordnet, insbesondere die den Dihydropyridinsubstituenten betreffenden (Abbildung 14): Im HMBC-Spektrum, das bevorzugt Kreuzpeaks für Kopplungen zwischen C und H über drei Bindungen ($n = 3$) liefert, findet man für C-3' bzw. 5' Kreuzpeaks mit N-H, mit beiden Methylenprotonen ($6^1\text{-}\underline{\text{H}}\text{H}$ und $6^1\text{-}\text{H}\underline{\text{H}}$) und mit den Protonen der beiden Methylgruppen in Position 2' und 6'. Die Carbonyl-Kohlenstoffatome der beiden Ester ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$) sowie C-2' und C-6' geben jeweils einen Kreuzpeak mit dem 4'-H. Die beiden Methylgruppen in Position 2' und 6'

liefern mit dem N-H Kreuzpeaks. Das quartäre C-5 des Steroids ergibt einen Kreuzpeak mit einem der beiden Methylenprotonen (6^1-H). C-6 wurde zugeordnet durch einen Kreuzpeak mit dem 4-H des Steroids einerseits und dem 4'-H des Dihydropyridins andererseits.

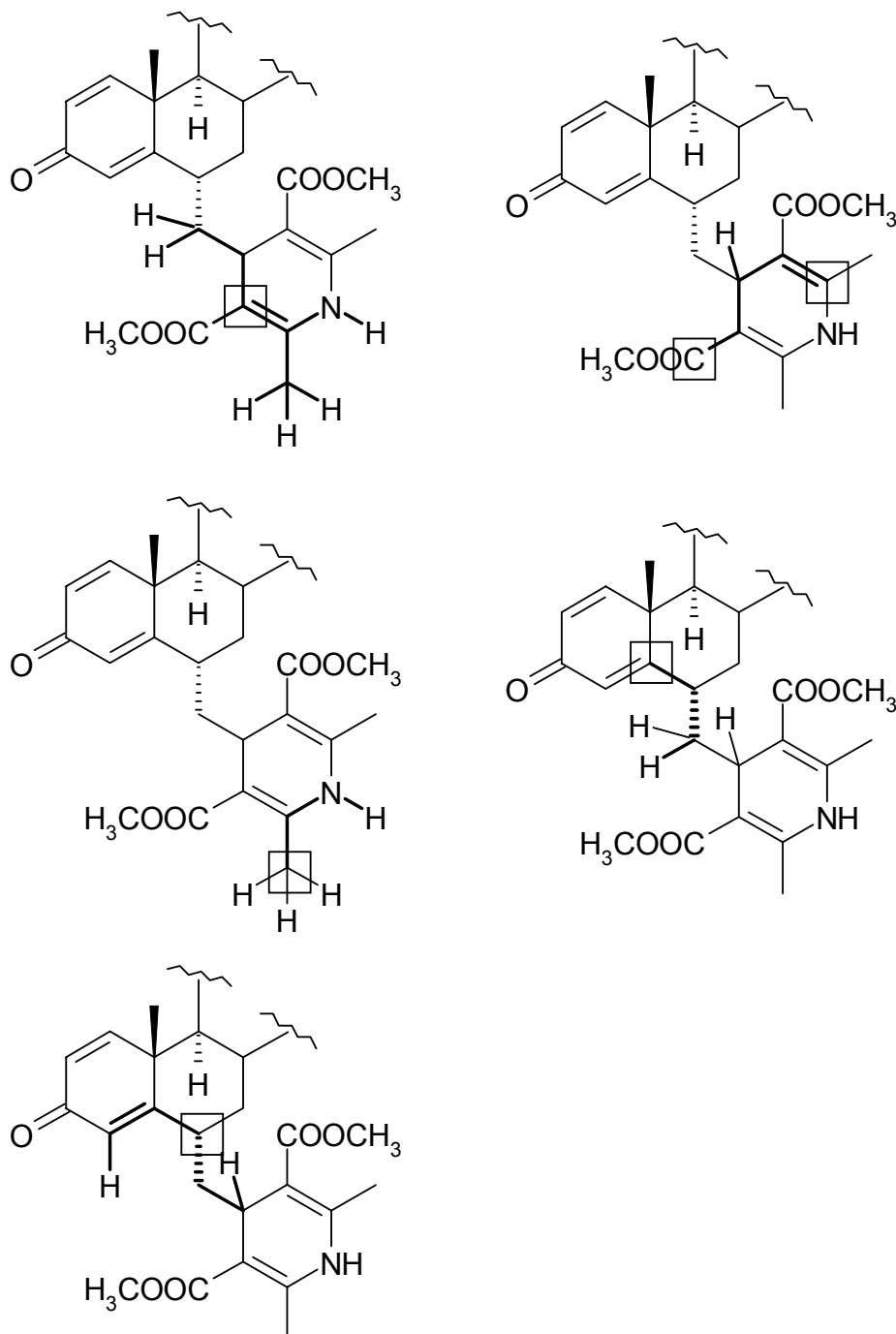


Abbildung 14: wichtige Strukturelemente, die im HMBC (^3J) Kreuzpeaks aufweisen

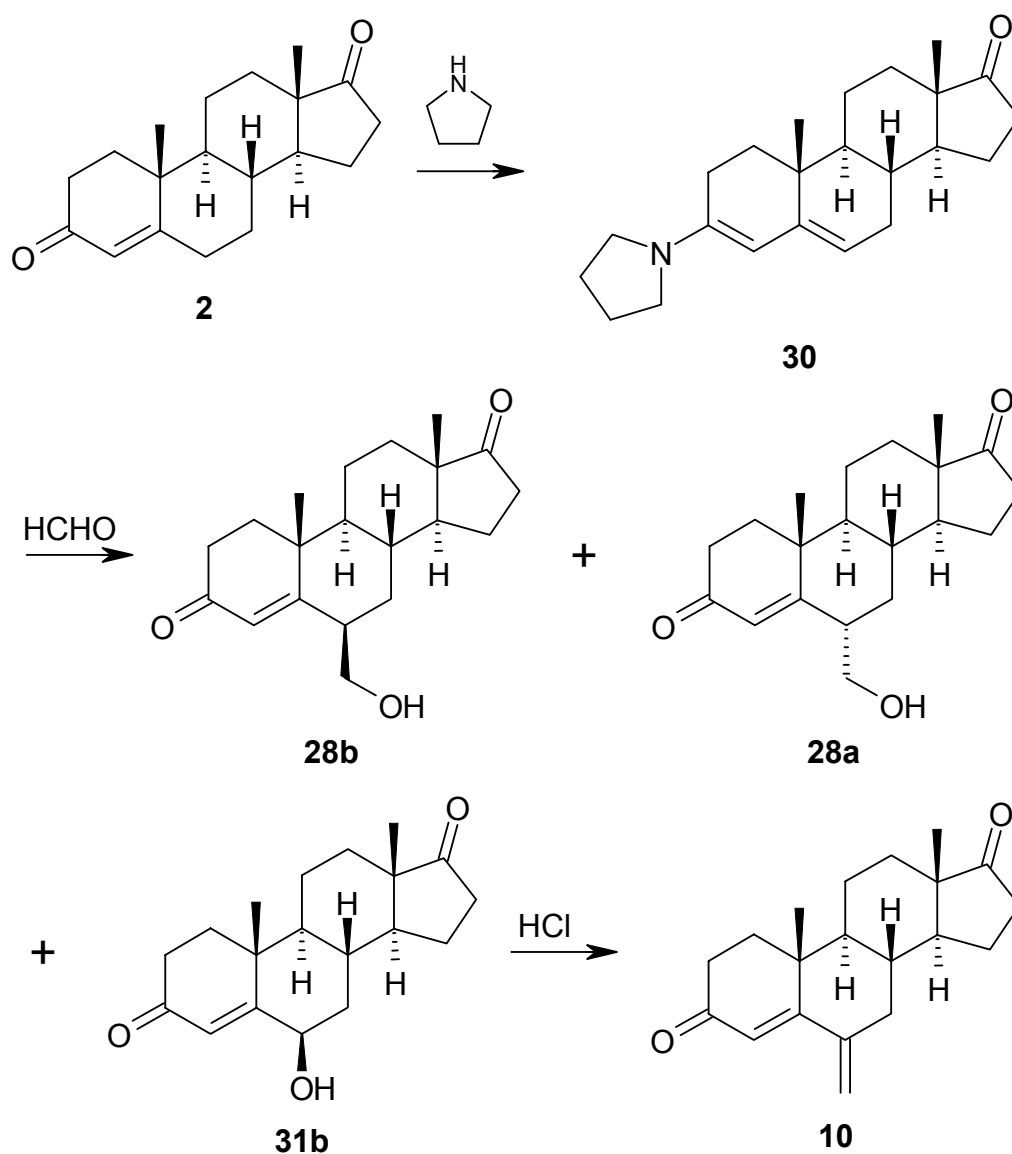
Leider treten im HMBC auch Kopplungen über zwei, vier oder fünf Bindungen auf ($n = 2, 4, 5$) bzw. Kreuzpeaks fallen weg oder sind aufgrund der insgesamt sehr großen Anzahl an C- und H-Atomen nicht eindeutig zuzuordnen. Daher weist die Tabelle im experimentellen Teil Lücken auf. Für den Dihydropyridinteil des Moleküls kann man aber sagen, dass es sich bei **13a** um ein 1,4-Dihydropyridin handelt, was durch H,H-COSY, HSQC und HMBC nachgewiesen wurde. Die Ursache für die Signalverdopplungen der beiden Methylestergruppen in ^1H - und ^{13}C -NMR wird in ihrer räumlichen Anordnung in Lösung liegen. Das Steroid ist ein voluminöser Substituent, der den Estergruppen jeweils unterschiedliche chemische Umgebungen bietet, was unterschiedliche chemische Verschiebungen nach sich zieht.

3.4 Darstellung und Derivatisierung von 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (10)

Bei den nucleophilen Additionen von Malonsäurediethylester und Nitromethan, wo drastische Reaktionsbedingungen nötig waren, sowie bei der *Stetter*-Reaktion, die zu keinem Produkt führte, hat sich herausgestellt, dass Exemestan (**9**) an der semicyclischen Doppelbindung wenig aktiviert ist. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass sich in Kreuzkonjugation zu dem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Keton eine weitere Doppelbindung befindet, auf die sich der Elektronenzug der Carbonylgruppe verteilt. An den Additionsreaktionen von Brom und Cyanwasserstoff hat man gesehen, dass in Position 1 bzw. 2 durchaus Additionen stattfinden. Nun sollte das 1,2-Dihydroderivat von Exemestan, 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**), hergestellt werden, um dessen Reaktivität mit der von Exemestan (**9**) zu vergleichen.

3.4.1 Synthese

In Analogie zu der bereits etablierten Exemestansynthese wurde 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**) ausgehend von Androst-4-en-3,17-dion (**2**) über das Dienamin **30** und die Hydroxymethylverbindung **28** dargestellt (Schema 25).

**Schema 25: Synthese von 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (10)**

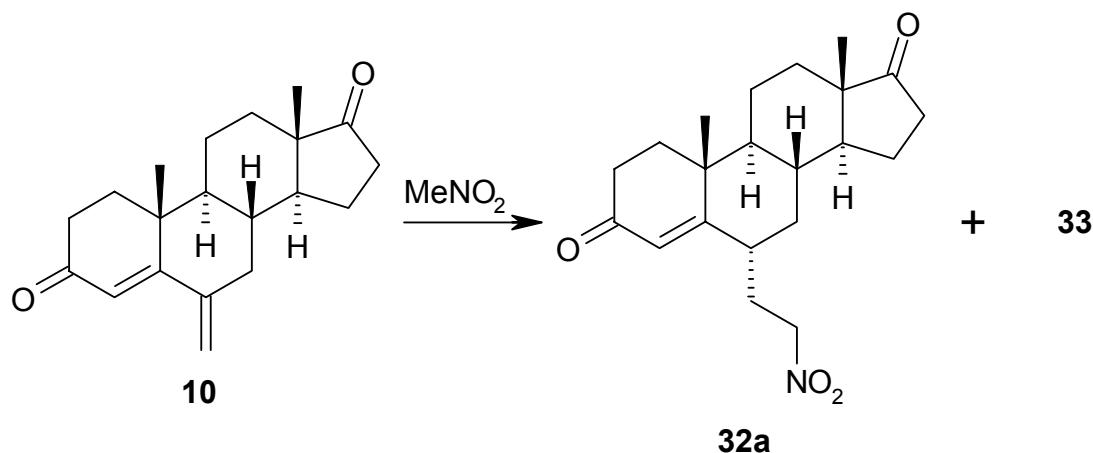
Das Dienamin **30** kann nach Lit. [56] einfach und schnell hergestellt werden, indem man eine sehr konzentrierte Lösung von **2** in Methanol unter N₂ kurz bis zum Rückfluss erhitzt, dann die Wärmequelle entzieht und unter Rühren einen Überschuss Pyrrolidin zugibt. Schon in der Wärme fallen die gelben Kristalle von 3-Pyrrolidinyl-androsta-3,5-dien-17-on (**30**) aus. Da hier keine vorherige Addition von Pyrrolidin in Position 1 vonnöten ist, damit die Dienaminbildung überhaupt stattfinden kann, ist die Reaktionszeit wesentlich kürzer als bei der Synthese von 1 α ,3-Dipyrrolidinyl-androsta-3,5-dien-17-on (**14**) (20 h). **30** wird sofort unter N₂ weiter umgesetzt mit wässriger Formaldehydlösung in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und Benzol (2:1) [30]. Nach Aufarbeitung und anschließender FC (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 2:1) erhält man drei Fraktionen. Die erste Fraktion besteht aus

Androst-4-en-3,17-dion (**2**), welches auf die Hydrolyse des Dienamins **30** zurückzuführen ist. Die zweite Fraktion besteht aus 6 β -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**28b**). Die 6 β -Stellung der Hydroxymethylgruppe lässt sich hier eindeutig durch das ^1H -NMR belegen: Das 4-H zeigt ein scharfes Singulett bei $\delta = 5.84$ ppm [30]. Die dritte Fraktion enthält entweder 6 α -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**28a**) oder 6 β -Hydroxy-androst-4-en-3,17-dion (**31b**), das *Schneider* et. al. ebenfalls isoliert haben [30]. Bei der Darstellung der analogen 1,2-Dehydroverbindung 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) ist zwar die Bildung von 6 β -Hydroxy-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**26b**) beschrieben, dies soll aber prozentual eine sehr untergeordnete Rolle spielen. Auf die Bildung von 6 α -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15a**) wird überhaupt nicht eingegangen [10].

Weder **28a** noch **31b** wurden soweit isoliert, dass ein ^1H -NMR angefertigt werden konnte. Nach Dehydratisierung von **28b** mit konz. HCl in Dioxan erhält man **10** in einer Ausbeute von ca. 17%.

3.4.2 Michael-Addition mit Nitromethan

10 wurde wie Exemestan (**9**) mit Nitromethan und Natriumethanolat in Ethanol unter N_2 rückfließend erhitzt. Während bei **9** eine lange Reaktionszeit von 22 h nötig war, erwiesen sich hier 5 h als ausreichend. Bei der FC an Kieselgel 60 mit Cyclohexan / Me_2CO 3:1 wurde 6 α -(2-Nitroethyl)-androst-4-en-3,17-dion (**32a**) als erste Fraktion eluiert, als zweite das Nebenprodukt **33**, dessen Struktur aufgeklärt wurde (Schema 26).



Schema 26: Addition von Nitromethan an 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (10**)**

3.4.2.1 6 α -(2-Nitroethyl)-androst-4-en-3,17-dion (32a)

Im ^1H -NMR fehlen bedingt durch die Addition die Signale für die Methylengruppe des Edukts bei $\delta = 4.99$ und 5.10 ppm (jeweils m ~ t). Die der Nitrogruppe benachbarten Protonen werden durch den Elektronenzug der Nitrogruppe entschirmt und geben bei $\delta = 4.49$ folgendes Signal (Abbildung 15):

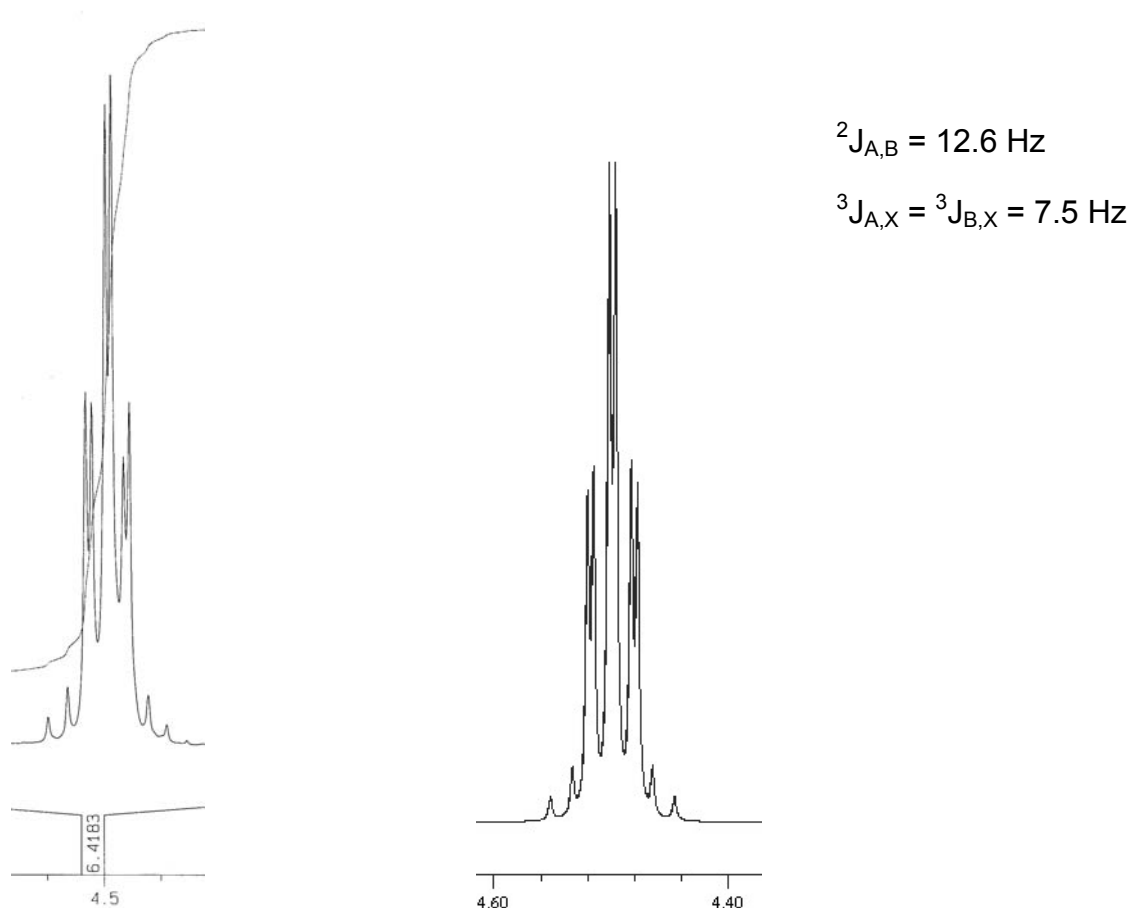


Abbildung 15: Aufspaltungsmuster und Kopplungskonstanten für $\text{CH}_2\text{-NO}_2$ im ^1H -NMR; links experimentell, rechts berechnet

Mit dem Programm MestRe-C 2.3a (Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela) wurde dieses Signal simuliert. Für $^2J_{A,B} = 12.6$ Hz, $^3J_{A,X} = ^3J_{B,X} = 7.5$ Hz, (Spektrometerfrequenz: 400.132 MHz, Line Width: 1.3 Hz) erhält man das rechts abgebildete Signal, das dem experimentell ermittelten (links) sehr ähnlich sieht. Hier kann es sich um den AB-Teil eines ABX_2 – Systems handeln, d.h. die Protonen an der benachbarten CH_2 – Gruppe wären chemisch äquivalent. Für ein ABMX -System, d.h., wenn die Protonen an der benachbarten CH_2 – Gruppe verschiedene chemische Verschiebungen aufweisen und miteinander

koppeln, also nicht chemisch äquivalent sind, erhält man in der Simulation das gleiche Bild. Zusammenfassend kann man also sagen, dass es sich bei dem Signal entweder um den AB-Teil eines ABX_2 – Systems oder eines ABMX-Systems handeln kann.

Das 4-H liefert ein Dublett bei $\delta = 5.73$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 1.3$ Hz. Daran kann man erkennen, dass die Nitroethylgruppe 6α -ständig sein muss, da das 4-H mit dem 6β -H koppelt [30]. Im ^{13}C -NMR und DEPT kann man die $\text{CH}_2\text{-NO}_2$ -Gruppe aufgrund der chemischen Tieffeldverschiebung gut zuordnen; das Signal erscheint bei $\delta = 73.30$ ppm separiert von allen anderen.

Im EI-MS erscheint das Molekölion bei $m/z = 359$ mit relativ starker Intensität. Durch die für Nitrogruppen charakteristische Abspaltung von HNO_2 erhält man einen intensiven Peak für $m/z = 312$.

Das IR-Spektrum weist die C=O -Valenzschwingungen für das Fünfring-Keton bei 1736 cm^{-1} und für das α,β -ungesättigte Keton bei 1672 cm^{-1} auf. Zusätzlich sind die charakteristischen Banden für die Nitrogruppe bei 1551 und 1377 cm^{-1} vorhanden.

Im UV ist das Absorptionsmaximum im Vergleich zum Edukt **10** (261 nm) hypsochrom verschoben, da das chromophore System um eine Doppelbindung verkürzt worden ist. Das Maximum von 238 nm entspricht in etwa dem, das man nach den erweiterten Woodward-Regeln berechnen kann [57]:

Grundsystem und Inkremente	nm
α,β -ungesättigtes 6-Ring-Keton	215
exocyclische Natur einer Doppelbindung	+ 5
2 β -Ringreste	+ 2 x 12
berechnet:	244
gefunden:	238

3.4.2.2 Pyrido[3',4',5':4,5,6]androstan-3,17-dion (33)

Bei dem Nebenprodukt **33** fallen im ^1H -NMR zwei Singulets bei $\delta = 8.48$ und 8.95 ppm auf, die jeweils die Intensität eines Protons aufweisen. Außerdem sind das Singulett für das olefinische 4-H bei $\delta = 5.93$ ppm sowie die triplettähnlichen Multipletts für die 6-Methylenprotonen verschwunden, d.h. in diesem Bereich des

Moleküls muss eine Reaktion stattgefunden haben. Anhand der Singulets bei $\delta = 0.98$ (18-H_3) und 1.27 ppm (19-H_3) wird deutlich, dass beide angularen Methylgruppen noch vorhanden sind, dass also keine Aromatisierungsreaktion eingetreten ist. Dies schließt auch aus, dass die beiden Singulets im tiefen Feld auf eine bzw. zwei phenolische Gruppe(n) zuzuführen sind, denn Phenole können nur durch Abspaltung der 19-Methylgruppe und Aromatisierung des Ringes A entstehen [22].

Betrachtet man das ^{13}C -NMR, so findet man im Vergleich zum Edukt zwei zusätzliche Signale im tiefen Feld bei $\delta = 147.27$ und 154.18 ppm, die laut DEPT-Spektrum CH-Gruppen zuzuordnen sind. In dem Bereich ab $\delta = 120$ ppm befinden sich außer den beiden Kohlenstoffsignalen für die Ketone bei $\delta = 197.71$ ppm (C-3) und 219.82 ppm (C-17) noch drei weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome. Die drei quartären Kohlenstoffatome sowie die beiden CH-Gruppen im tiefen Feld gehören zum Pyridinring von **33**.

Das EI-MS zeigt einen intensiven Molpeak bei $m/z = 323$, zum benachbarten Peak $m/z = 308$ kommt man durch Abspaltung einer Methylgruppe. Die ungerade Masse deutet darauf hin, dass ein Stickstoffatom im Molekül vorhanden ist. Im Vergleich zum gewünschten Produkt hat dieses eine um 36 niedrigere Masse. Dies lässt auf eine zweimalige Abspaltung von H_2O schließen.

Aufgrund all dieser Ergebnisse muss man zu dem Schluss kommen, dass das Nebenprodukt die Struktur **33** hat. Nur hier gibt es zwei Protonen, die keinen Kopplungspartner haben und eine so große chemische Verschiebung aufweisen. Um die beiden Singulets den jeweiligen ortho-ständigen Protonen des Pyridinrings zuzuordnen, wurde ein NOE-Differenzspektrum aufgenommen (Abbildung 16), bei dem jeweils auf ein Singulett eingestrahlt und dieses so gelöscht wurde. Verstärkt werden dann Signale für räumlich benachbarte Protonen. Für das Singulett bei $\delta = 8.48$ ppm tritt eine Verstärkung des Signals für ein 7-H auf, d.h. hier handelt es sich um das $6'\text{-H}$. Wird das Singulett bei $\delta = 8.95$ ppm gelöscht, tritt keine Signalverstärkung auf. Bei diesem Signal wird es sich um das $2'\text{-H}$ handeln, da dieses offensichtlich keine Protonen in räumlicher Nachbarschaft hat.

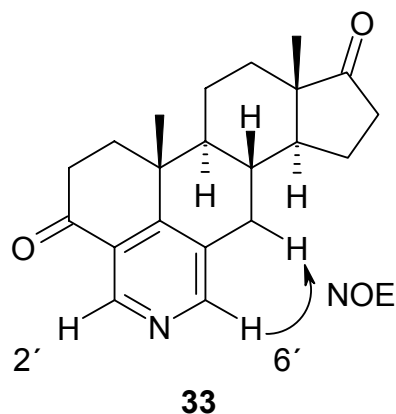
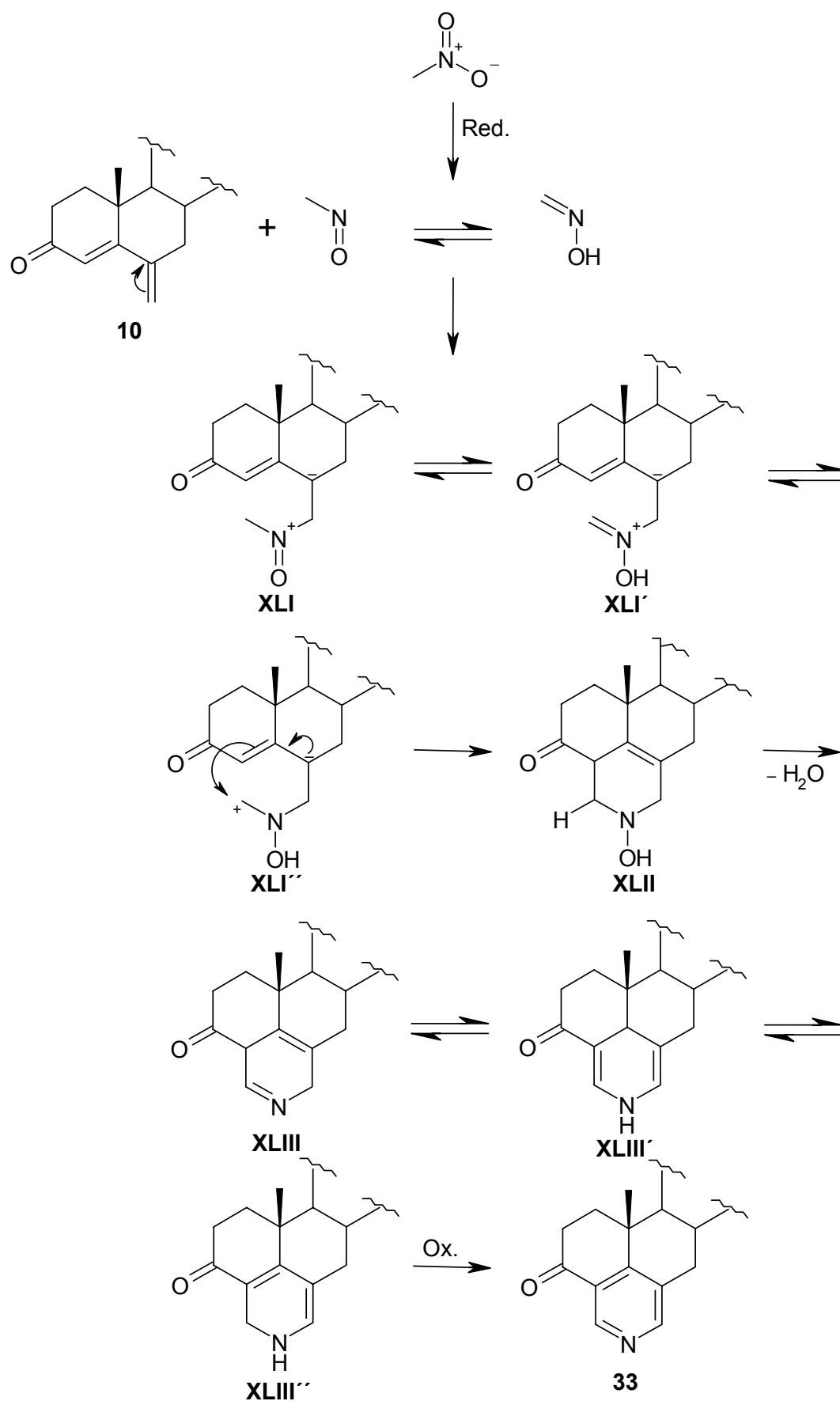


Abbildung 16: NOE-Experiment

Für **33** wurde mit dem Programm ACDLabs ein ^1H -Spektrum simuliert, das gut mit dem experimentell ermittelten übereinstimmt:

ACDLabs errechnet für die beiden ortho-ständigen Pyridinprotonen jeweils Singulettts bei $\delta = 8.43$ ($6'\text{-H}$) und 8.94 ($2'\text{-H}$) ppm. Tatsächlich findet man diese bei $\delta = 8.48$ ($6'\text{-H}$) und 8.95 ($2'\text{-H}$) ppm, und sogar die Zuordnung durch ein NOE-Experiment wird durch die Berechnung bestätigt.

Unter diesen Reaktionsbedingungen ein Pyridin zu erhalten, ist mehr als verwunderlich. Umso schwieriger fällt es, einen möglichen Reaktionsmechanismus zu formulieren (Schema 27). Um den Pyridinstickstoff in dieser Position zu erhalten, muss er direkt mit der semicyclischen Methylengruppe reagieren. Dies ist nur durch einen nucleophilen Angriff mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs möglich. Da der Stickstoff in der Nitrogruppe kein freies Elektronenpaar mehr besitzt, sondern sogar eine positive Ladung trägt, muss man davon ausgehen, dass Nitromethan zu Nitrosomethan reduziert worden ist. Nur so, oder als tautomeres Formaldehydaldoxim, kann der nucleophile Angriff des Stickstoffs an der semicyclischen Methylengruppe erfolgen. Analog einer *Mannich*-Verbindung kann **XLI'** nun zu **XLI''** tautomerisieren und reagiert dann in Form einer *Mannich*-Reaktion an Position 4 des Steroids. Unter Wasserabspaltung entsteht das Dihydropyridin **XLIII**, das verschiedene tautomere Formen (**XLIII'** und **XLIII''**) einnehmen kann. Bei der Aufarbeitung muss Dehydrierung durch Luftsauerstoff eingetreten sein, so dass aus dem Dihydropyridinring, der bekanntermaßen oxidationsempfindlich ist, leicht das Pyridinderivat **33** entsteht.



Schema 27: möglicher Reaktionsmechanismus für die Bildung von 33

3.4.3 Nef-Reaktion

Mit **32a** wurde die *Nef*-Reaktion wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben durchgeführt und der Aldehyd **34a** erhalten.

Im ^1H -NMR ist das Singulett für das Aldehydproton bei $\delta = 9.84$ ppm auf den ersten Blick zu erkennen. Das entsprechende Signal im ^{13}C -NMR für das Kohlenstoffatom des Aldehyds liegt mit $\delta = 200$ ppm zwischen den Signalen für das Fünfring-Keton bei $\delta = 220$ ppm und für das α,β -ungesättigte Keton bei $\delta = 199$ ppm. Von den chemisch inäquivalenten Methylen-Protonen der Formylmethylen-Gruppe erscheint im ^1H -NMR das eine bei $\delta = 2.80$ ppm als Doppeldublett mit einer großen geminalen Kopplungskonstante von $^2J = 17.5$ Hz und einer vicinalen von $^3J = 5.6$ Hz, das andere bei $\delta = 3.03$ ppm als zentriertes Multiplett. Anhand des Dubletts für das 4-H bei $\delta = 5.62$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $^4J = 1.5$ Hz wird offensichtlich, dass der Oxoethyl-Substituent in 6 α -Position steht, da eine Kopplung zwischen 4-H und 6 β -H besteht [30].

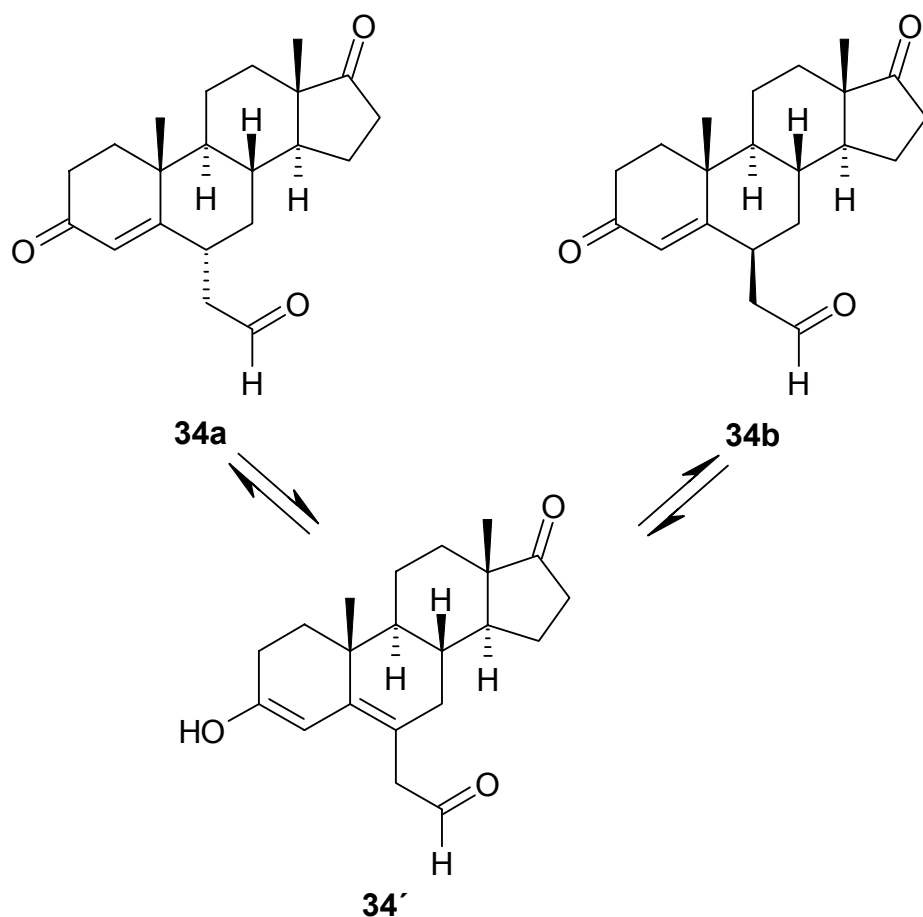
Im IR-Spektrum liegt die C=O-Valenzschwingung für den Aldehyd unter der für das Fünfring-Keton bei 1736 cm^{-1} . Die für das α,β -ungesättigte Keton liegt bei 1673 cm^{-1} .

Das EI-MS zeigt den Molpeak bei $m/z = 328$ mit starker Intensität. Durch Abspaltung der Aldehyd-Gruppe erhält man den Basispeak bei $m/z = 299$ $[\text{M} - \text{CHO}]^{+}$.

Die Reinheitskontrolle per HPLC bereitete Probleme. Nach FC und Umkristallisation wies das DC von **34** keine Verunreinigungen mehr auf. Auch die NMR-Spektren waren einheitlich. Die HPLC mit MeCN / H_2O an RP-18-Material zeigte zwei Peaks von etwa gleicher Intensität bei $t_{s1} = 2.18$ min (42%) und $t_{s2} = 2.98$ min (50%). Bei der Reaktionskontrolle durch HPLC vor FC wurde als Hauptprodukt das bei $t_{s2} = 2.98$ min gefunden und dem 6 α -(2-Oxoethyl)-androst-4-en-3,17-dion (**34a**) zugeschrieben.

Bei der Analytik des Aldehyds **12** traten dagegen keine Probleme auf; das HPLC-Chromatogramm zeigte einen Peak, der 98.3% ausmachte.

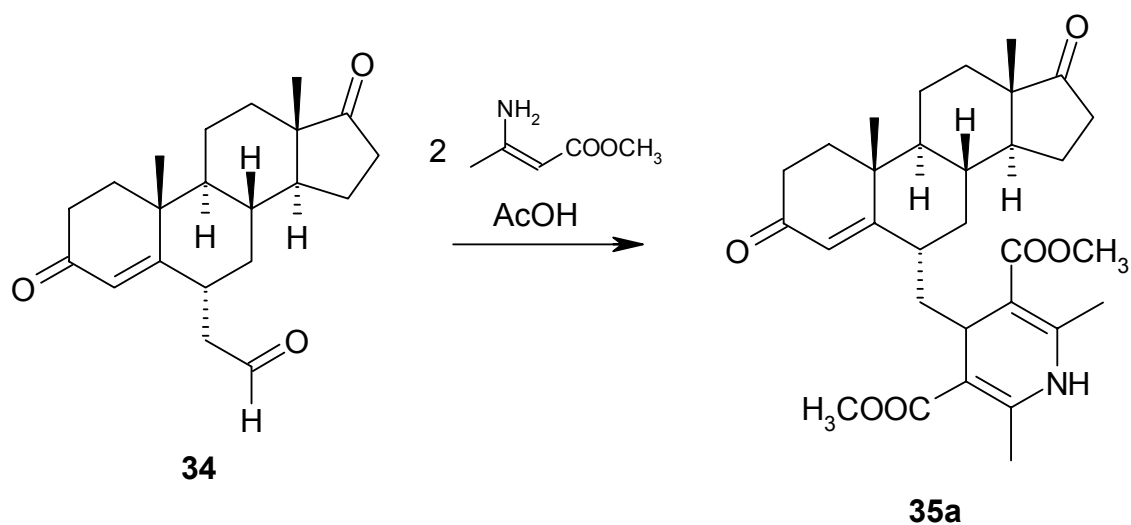
Vermutlich neigt **34a** eher zu Enolisierung, da sich hier der Elektronenzug der Carbonylgruppe stärker auswirkt als bei **12**, bei dem er sich zusätzlich noch auf die Doppelbindung Δ^1 verteilt. Durch diese Enolisierungstendenz kann es zur Bildung von Diastereomeren kommen, die vor oder bei der HPLC von **32** offensichtlich entstanden sind (Schema 28).



Schema 28: Enolisierung und Bildung des 6 β -Diastereomers von 34a

3.4.4 Hantzsch-Synthese

Analog Verbindung 13a wurde auch 34a mit β -Aminocrotonsäuremethylester in Eisessig umgesetzt (Schema 29).



Schema 29: Synthese von 35a

Im ^1H -NMR ist das Singulett des Aldehyds **34a** bei $\delta = 9.84$ ppm durch die Bildung des Dihydropyridins verschwunden, dafür fallen vier Singuletts für die beiden Methylester und die Methylgruppen des Dihydropyridins auf: Die Signale für die Methylgruppen liegen bei $\delta = 2.31$ und 2.33 ppm. Wie bei **13a** liefern die Methylester zwei getrennte Signale bei $\delta = 3.69$ und 3.80 ppm. Bei $\delta = 4.02$ ppm tritt das $4'\text{-H}$ in Resonanz. Durch die Kopplung mit den Methylenprotonen entsteht ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 6.9$ Hz. Für das NH ist ein Singulett bei $\delta = 6.05$ ppm zu finden. Das 4-H des Steroids liefert ein Dublett bei $\delta = 5.95$ ppm. Auch hier steht der Substituent also in 6α -Position, was daran zu erkennen ist, dass zwischen dem 4-H und dem $6\beta\text{-H}$ eine Fernkopplung besteht [30].

Im ^{13}C -NMR von **35a** erkennt man wie bei **13a** nur ein intensives Signal für die beiden Carbonyl-Kohlenstoffatome der Ester bei $\delta = 168.11$ ppm. Auch sind vier zusätzliche Signale zwischen $\delta = 100$ und 150 ppm für quartäre Kohlenstoffatome vorhanden, die auf den Dihydropyridinring zurückzuführen sind.

Das IR-Spektrum belegt die Dihydropyridin-Struktur durch die NH-Valenzschwingung bei 3357 cm^{-1} und weist neben den beiden C=O-Valenzschwingungen für das Fünfring-Keton bei 1739 und für das α,β -ungesättigte Keton bei 1659 cm^{-1} eine zusätzliche für die Carbonylgruppen der beiden Ester bei 1697 cm^{-1} auf.

Bei der massenspektrometrischen Charakterisierung von **35a** wurde zunächst standardmäßig die Elektronenstoßionisation (EI) gewählt. Hier wurde aber nur $m/z = 521$ statt 523 gefunden, also die dehydrierte Form $[\text{M} - 2\text{H}]^{+\bullet}$. Der Basispeak bei $m/z = 298$ entspricht der Masse von 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**). Als schonendere Methode wurde daraufhin die chemische Ionisation mit NH_3 als Reaktandgas angewandt. Hier erhält man als Molpeak 541 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ und als folgenden Peak 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Darauf folgt mit einer Masse von 522 der Peak für $[\text{M} - 2\text{H} + \text{H}]^+$ der dehydrierten Form. Als Basispeak erhält man $m/z = 224$, der folgendem Fragment entspricht (Abbildung 17):

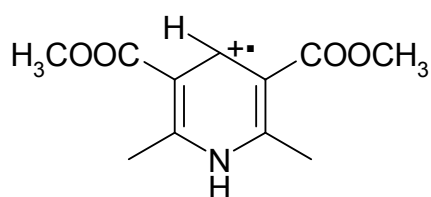


Abbildung 17: Fragment mit $m/z = 224$

Die Molekülionen bzw. Quasi-Molekülionen sind allerdings nur extrem schwach in ihrer Intensität, so dass auch CI nicht die optimale Methode darstellt. Da durch CI ja immerhin die Quasi-Molekülionen für das Dihydropyridinderivat gefunden wurden, kann man sagen, dass die Dehydrierung wahrscheinlich nicht nur als thermischer Prozess, sondern auch als massenspektrometrische Fragmentierungsreaktion in EI und CI abläuft. Um thermische Reaktionen zu umgehen, die durch das Verdampfen der Probe stattfinden können, wurde ein Massenspektrum mit Elektrospray-Ionisation (ESI) aufgenommen. Hier erhält man den Molekülionenpeak von $m/z = 546$ $[M + Na]^+$, d. h. für diese Substanzklasse ist offensichtlich ESI die Methode der Wahl.

Das UV-Spektrum von **35a** entspricht dem von **13a** hinsichtlich der Lage der beiden Absorptionsmaxima: Bei 235 nm befindet sich das intensivere, bei 343 nm das etwas schwächere Maximum. Das Edukt **34a** lieferte nur ein Absorptionsmaximum bei 240 nm.

Auch mit **35a** wurde eine anodische Oxidation an der rotierenden Platinscheibenelektrode (RPE) mittels Differential-Puls-Voltammetrie (DPV) unter gleichen Bedingungen wie bei **13a** durchgeführt (siehe Kapitel 3.3.4). Mit **35a** wurde erstaunlicherweise ein Halbstufenpotential von $E_{1/2} = +0.95$ V ermittelt. Nifedipin (**29**) wurde als Referenzsubstanz ebenfalls vermessen und lieferte den in der Literatur [50,52] beschriebenen Wert von $E_{1/2} = +1.15$ V. Für ein 1,4-Dihydropyridin ist der Wert von $E_{1/2} = +0.95$ V relativ niedrig. Man könnte fast schon vermuten, dass **35a** ein 1,2-Dihydropyridin ist, da die Halbstufenpotentiale für diese deutlich niedriger liegen als für ihre 1,4-Isomere [55]. Auch die Tatsache, dass die Ester-Methylgruppen nicht ein Signal in 1H - und ^{13}C -NMR geben, sondern jeweils zwei, spricht für ein 1,2-Dihydropyridin.

Um einen eindeutigen Strukturbeweis zu erhalten, wurden durch Umkristallisation von **35a** aus Me_2CO / Cyclohexan wenige, sehr kleine Einkristalle erzeugt, von denen eine Röntgenkristallstrukturanalyse durchgeführt wurde (Abbildung 18). Leider erwies sich diese als problematisch, da die Kristalle bei -140 °C zerbrachen und infolgedessen nicht weiter gekühlt werden konnten. Zudem zeigten sie nur eine sehr schwache Streuung; Grund dafür ist ein großer Bereich undefinierter Elektronendichte, der aller Wahrscheinlichkeit nach durch ungeordnetes Lösungsmittel zustande kommt. Eine gute Strukturbestimmung setzt lösungsmittelfreie oder zumindest unordnungsfreie Kristalle voraus. Aus diesen

Gründen wurde die Messung vorzeitig abgebrochen. Die Methylwasserstoffe wurden nicht richtig lokalisiert, könnten aber die abgebildeten Positionen einnehmen. Die Konnektivität und relativen Konfigurationen sind aber durch die Messung gesichert, so dass durch die Röntgenkristallstrukturanalyse letztendlich die Struktur **35a** eindeutig bewiesen ist.

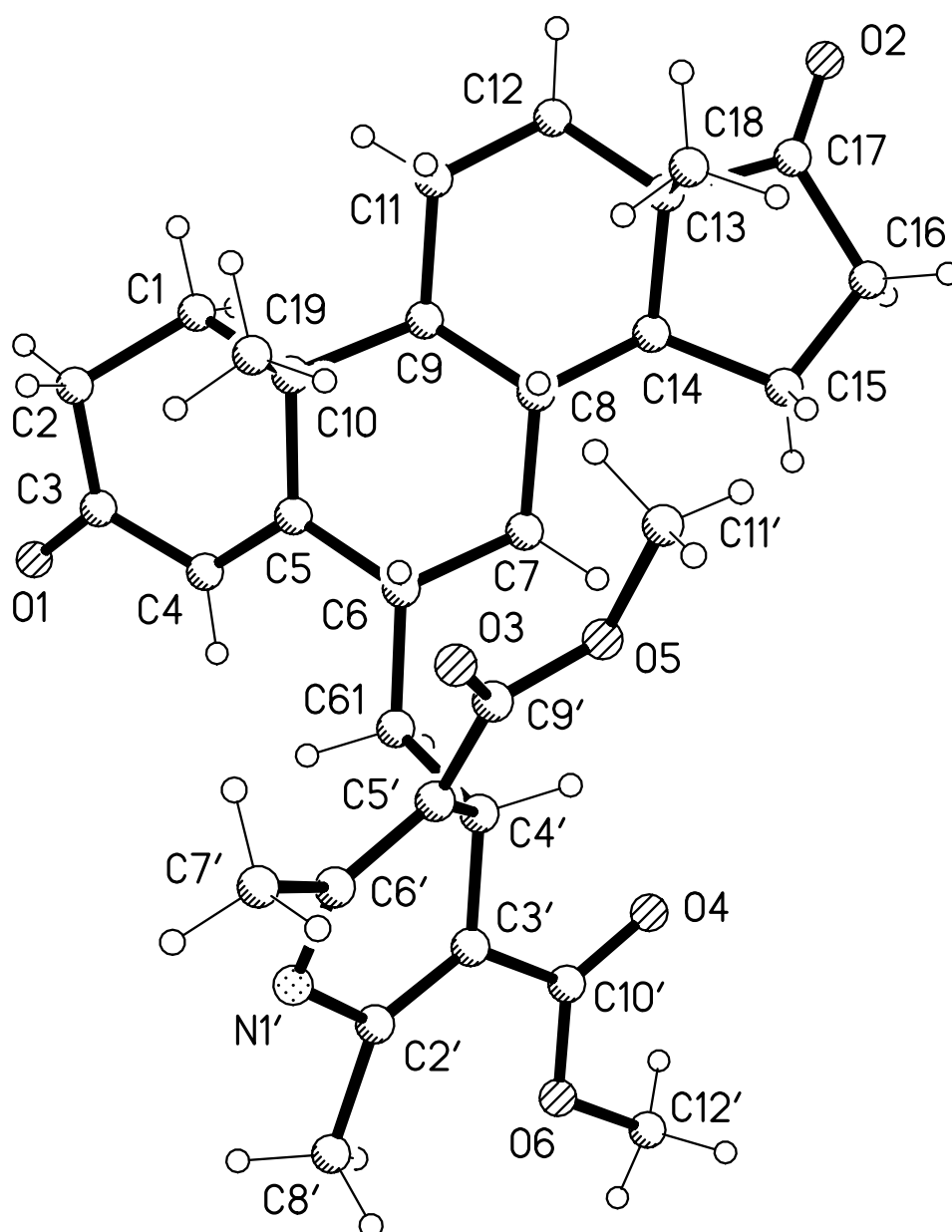


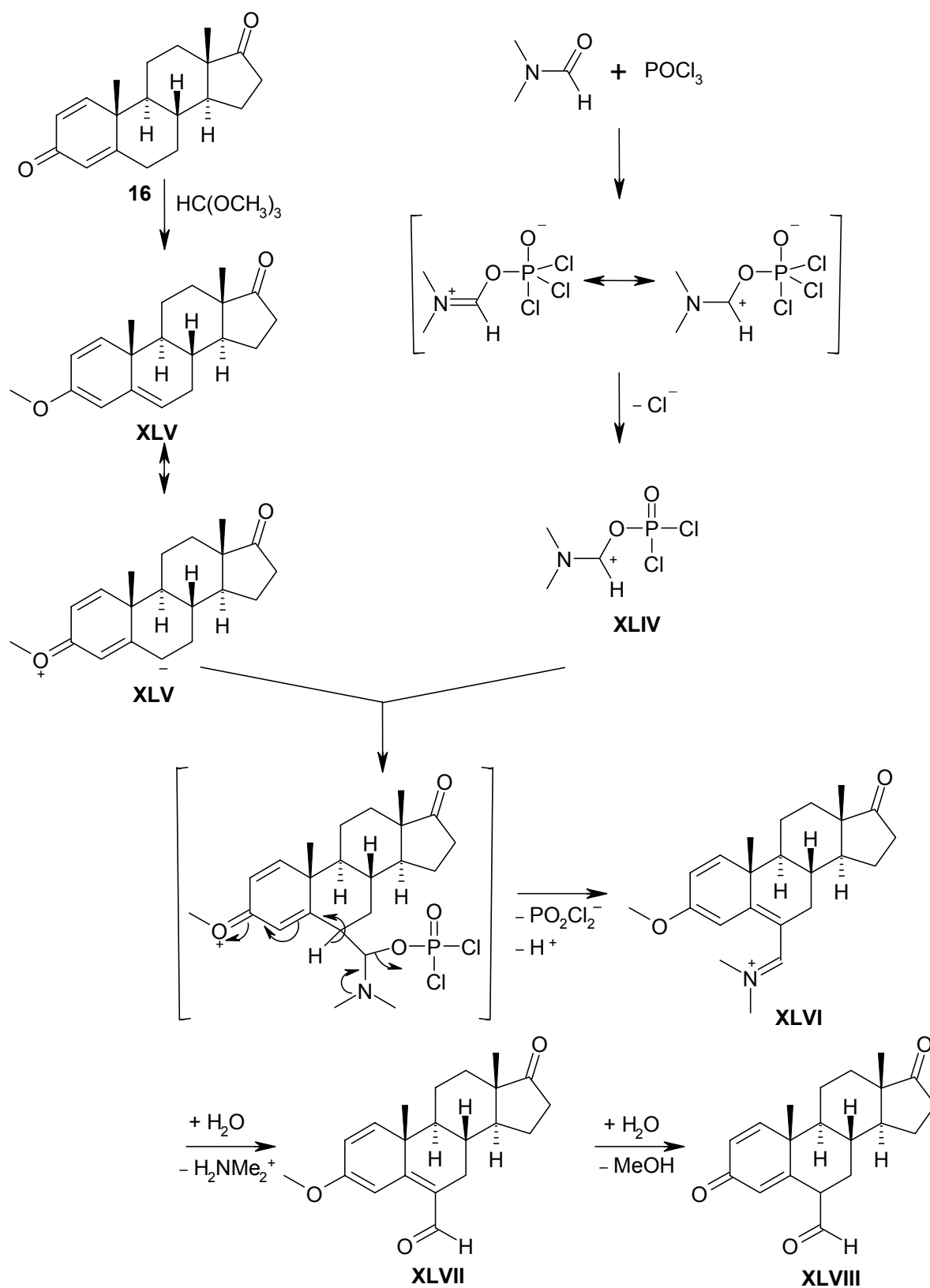
Abbildung 18: Röntgenkristallstrukturanalyse von **35a**

3.5 Vilsmeier-Reaktion

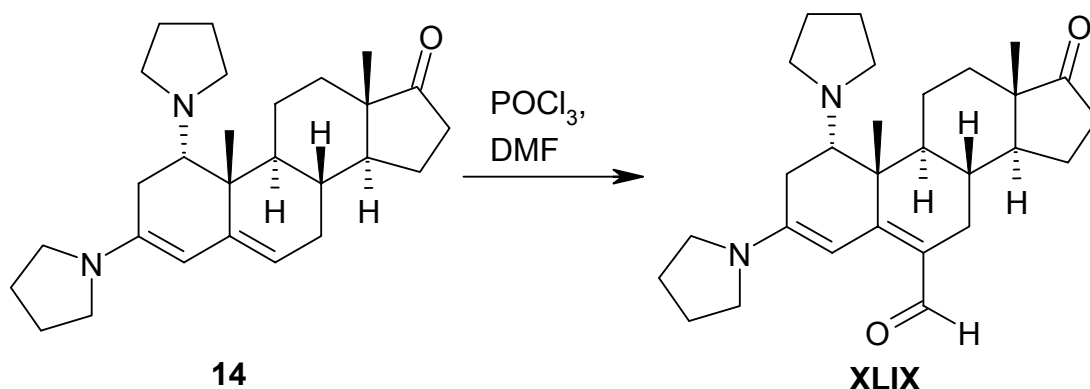
Als *Vilsmeier-Reaktion* bezeichnet man die Formylierung aromatischer, heterocyclischer oder aktivierter olefinischer Verbindungen mittels substituierter Formamide und Phosphoroxychlorid (POCl_3) [58]. Gebräuchlich sind Dimethylformamid (DMF) oder *N*-Methylformanilid. In der Technik wird vor allem Phosgen statt POCl_3 als *Friedel-Crafts*-Katalysator eingesetzt [59]. Als Reaktionsmechanismus nimmt man an, dass das POCl_3 mit dem DMF einen Komplex bildet. Unter Austritt eines Chlorid-Ions bildet sich das elektrophile Agens **XLIV**. Dieses kann beim Steroid die Position 6 angreifen, wenn diese beispielsweise durch Bildung eines Enolethers **XLV** aktiviert wird [60]. Durch Hydrolyse von **XLVI** erhält man den Aldehyd **XLVII**. Im wässrig-sauren Milieu kann letztendlich der Enolether **XLVII** gespalten und somit das kreuzkonjugierte Keton **XLVIII** regeneriert werden (Schema 30).

Diese Reaktion ist in zweierlei Hinsicht von Bedeutung: Einerseits stellt die Reduktion des Aldehyds **XLVIII** zum Alkohol **15** und anschließende Dehydratisierung eine alternativen Syntheseweg für Exemestan (**9**) dar. Andererseits werden mit **XLVII** und **XLVIII** bereits zwei Aldehyde erhalten, die in einer *Hantzsch*-Synthese zu Dihydropyridinen umgesetzt werden können.

Die Darstellung des Enolethers **XLV** aus Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) und Orthoameisensäuretrimethylester verlief erfolglos, da sich immer ein schwer trennbares Gemisch von mindestens drei Substanzen bildete, so dass sich die *Vilsmeier-Reaktion* erübrigte.

Schema 30: Mechanismus der *Vilsmeier*-Reaktion

Alternativ wurde aus **16** mit Pyrrolidin das bekannte 1 α ,3-Dipyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on (**14**) dargestellt (siehe Kapitel 3.1.1) und dieses unter *Vilsmeier*-Bedingungen umgesetzt (Schema 31). Dies erschien aus zwei Gründen Erfolg versprechend: Zum einen wird C-6 durch die Bildung des Dienamins für einen elektrophilen Angriff aktiviert. Zum anderen wird die Doppelbindung Δ^1 , die durch Kreuzkonjugation den Elektronenschub des Pyrrolidinstickstoffs in Richtung C-6 abschwächt, durch die Addition von Pyrrolidin in Position 1 entfernt.



Schema 31: *Vilsmeier*-Reaktion ausgehend von 1 α ,3-Dipyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on (14**)**

Auch bei dieser Variante entstand ein komplexes Substanzgemisch, aus dem außer Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) nichts isoliert wurde.

Zu guter Letzt wurde **16** direkt bei RT mit DMF und POCl₃ in CHCl₃ umgesetzt. Nach 20 h wurde die Reaktion abgebrochen, obwohl noch Edukt vorhanden war. Als eines von vier Produkten wurde durch FC 1-Chlor-4-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (**36**) in geringer Menge (3%) isoliert.

Im ¹H-NMR fallen zwei Dubletts mit Dacheffekt bei δ = 6.91 und 7.09 ppm mit einer Kopplungskonstante von jeweils ³J = 8.0 Hz auf. In diesem Bereich treten olefinische bzw. aromatische Protonen in Resonanz. Eine Kopplungskonstante in dieser Größenordnung lässt auf eine ortho-Kopplung schließen. Auffällig ist ferner, dass das Singulett für die 19-Methylgruppe von δ = 1.27 ppm nach δ = 2.20 ppm verschoben ist. Durch ein NOE-Spektrum wurde der Verdacht, es handle sich um das Aromatisierungsprodukt mit para-Substitution, gesichert (Abbildung 19): Wird auf das Dublett bei δ = 6.91 ppm eingestrahlt, tritt Signalverstärkung bei dem anderen Dublett sowie bei dem Singulett bei δ = 2.20 ppm auf. Dieses Signal ist also dem 3-H

zuzuordnen. Beim Einstrahlen auf das Singulett tritt für das 3-H Signalverstärkung auf. Wird auf das andere Dublett bei $\delta = 7.09$ ppm eingestrahlt, so tritt nur für das 3-H Signalverstärkung auf. Damit muss man dieses Dublett dem 2-H zuordnen, da dieses keine weiteren Protonen in unmittelbarer Nachbarschaft hat.

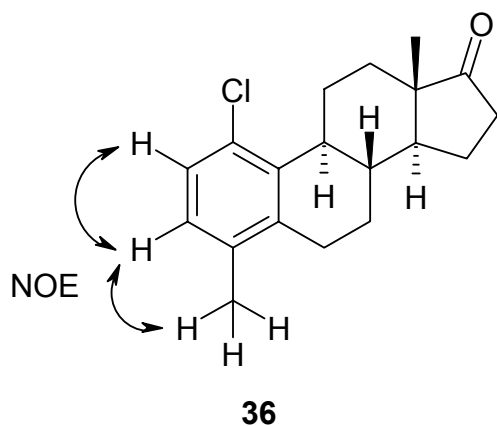
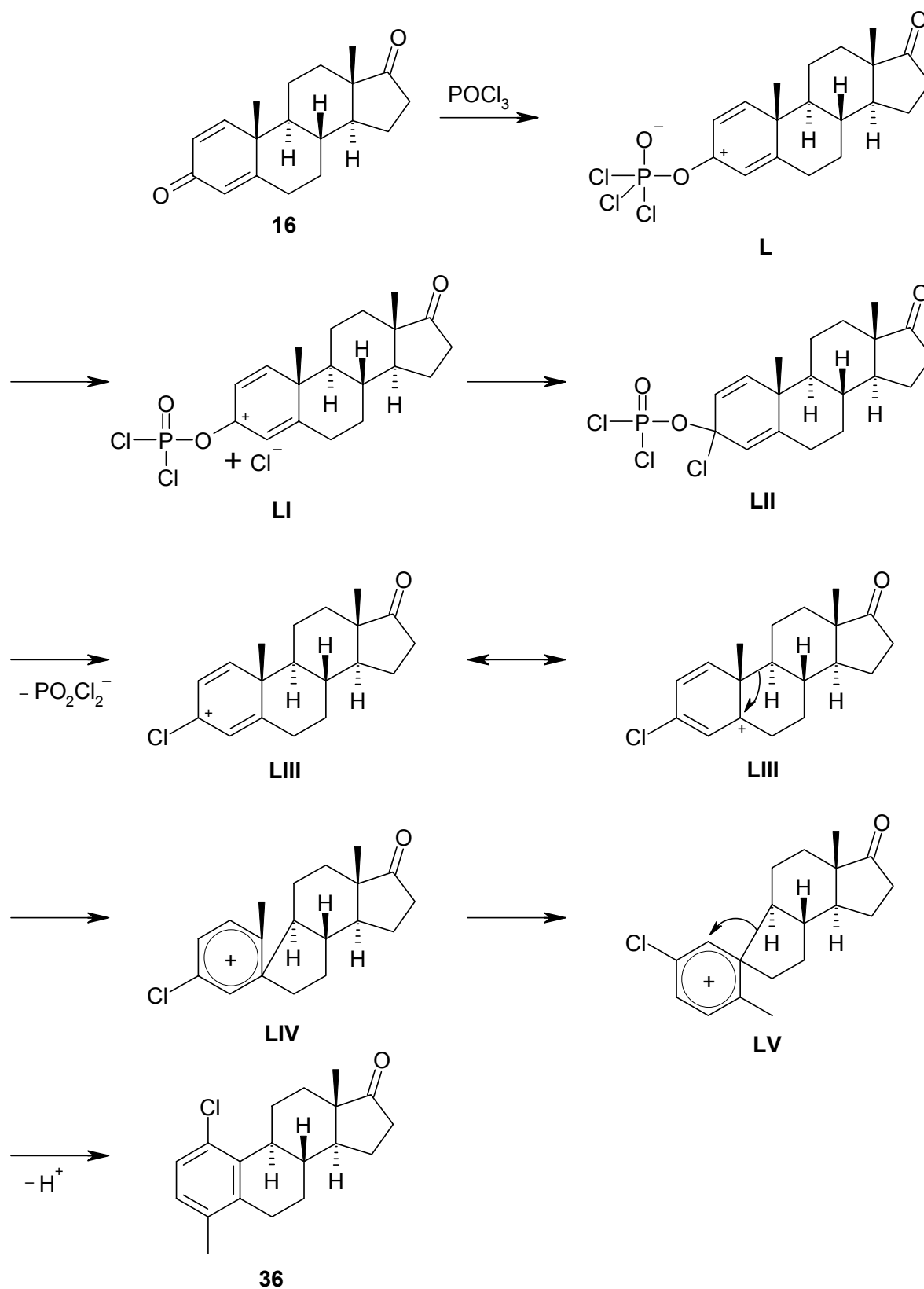


Abbildung 19: NOE-Experiment

Im EI-Massenspektrum erscheint der Molpeak, der zugleich Basispeak ist, bei $m/z = 302$ $[M]^+$. Dass ein Chloratom im Molekül enthalten ist, wird an der typischen Isotopenverteilung sichtbar: Mit einer Intensität von 32% erscheint ein um zwei Masseeinheiten größeres Signal für das andere Isotop.

Eine Erklärung für diese Reaktion liefert folgender Mechanismus (Schema 32): Das POCl_3 reagiert wie bei der *Vilsmeier*-Reaktion als *Friedel-Crafts*-Katalysator mit dem 3-Keton. Unter Wanderung eines Chlorid-Ions erhält man das Zwischenprodukt **LII**. Es kommt zu einer Umlagerung mit den Spiroverbindungen **LIV** und **LV** als Zwischenprodukten. Durch Reaktion von C-9 mit C-4 erhält man schließlich das Estrogenderivat **36**.

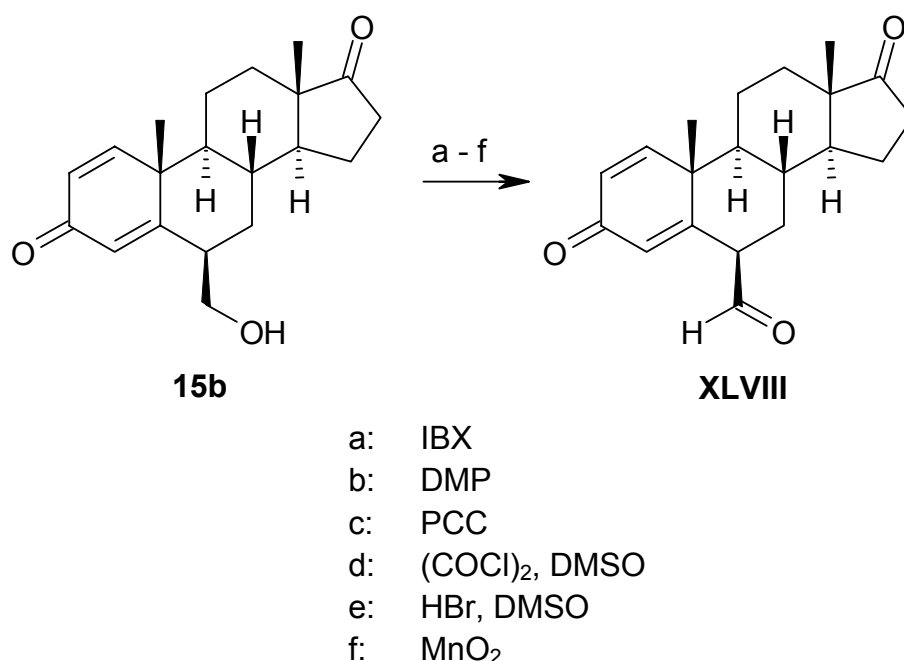


Schema 32: Mechanismus der Aromatisierungsreaktion zu **36** [61]

3.6 Oxidation von 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (15b)

Die Vorstufe des Exemestans, das 6 β -Hydroxymethylandrosta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**), sollte direkt zum Aldehyd **XLVIII** oxidiert werden (Schema 33), um auch diesen weiter zum Dihydropyridin umzusetzen.

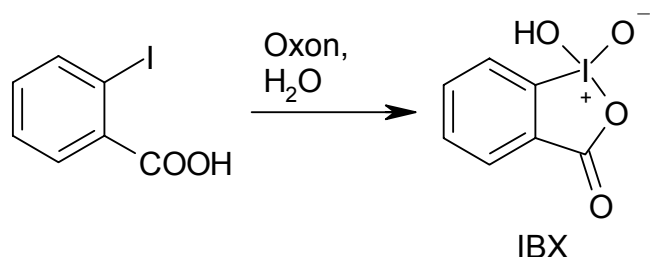
Da Nebenreaktionen am Steroid befürchtet wurden, wurden weitgehend milde Oxidationsmethoden eingesetzt.



Schema 33: Oxidationsreaktionen von 6 β -Hydroxymethylandrosta-1,4-dien-3,17-dion (15b) zum Aldehyd XLVIII

3.6.1 mit IBX

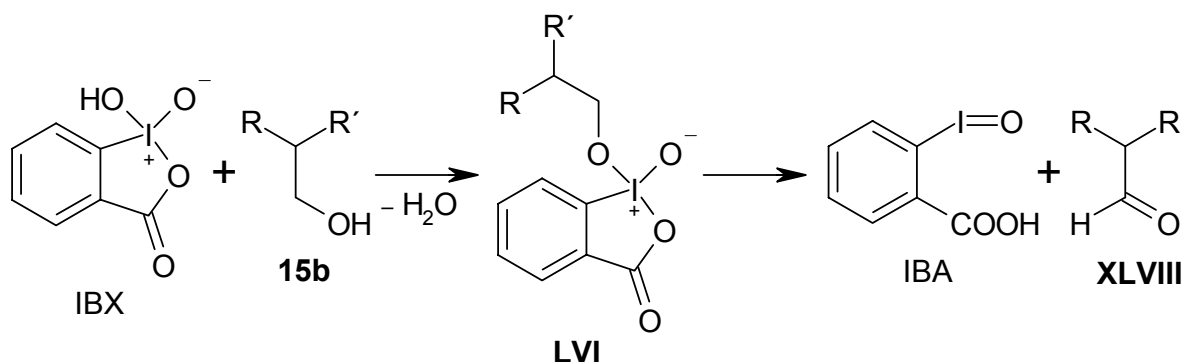
o-Iodoxy-benzoesäure bzw. 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid wurde 1893 erstmalig von *Hartmann* et al. beschrieben [62]. Die Akronyme „IBX“ und „IBA“ für *o*-Iodoxy- bzw. *o*-Iodoso-Benzoesäure führte *Katritzky* ein [63]. Später wurde eine hinsichtlich Ausbeute und Reinheit vorteilhaftere Synthese für IBX vorgestellt [64], bei der *o*-Iodbenzoesäure mit Oxon (2 KHSO₅, KHSO₄, K₂SO₄) zu IBX oxidiert wird (Schema 34). Nach dieser Vorschrift wurde IBX auch in dieser Arbeit hergestellt.



Schema 34: Darstellung von IBX [64]

IBX ist ein mildes und chemoselektives Oxidationsmittel für Alkohole, das andere funktionelle Gruppen wie z. B. Amine unberührt lässt [65]. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen kann man aus gesättigten Alkoholen oder Carbonylverbindungen α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen erhalten [66].

Ein möglicher Reaktionsmechanismus (Schema 35) geht von einem nucleophilen Angriff des Alkohol-Sauerstoffs am positiven Iod aus, bei dem Wasser abgespalten wird. Das Zwischenprodukt zerfällt dann in den Aldehyd und *o*-Iodoso-Benzoesäure (IBA).



Schema 35: Mechanismus der Oxidation mit IBX [65]

Die Oxidation mit IBX wurde in DMSO durchgeführt, da es in den meisten anderen organischen Lösemitteln unlöslich ist. Edukt und Reagenz wurden im Verhältnis 1 : 1.5 eingesetzt. Nach 40 min wurde die Reaktion abgebrochen, obwohl dem DC nach zu urteilen noch Edukt vorhanden war. Es sind zwei Produkte mit ähnlichem R_f -Wert entstanden, die schwer zu trennen waren. Eine Substanz wurde schließlich sauber erhalten und deren Struktur aufgeklärt:

Im $^1\text{H-NMR}$ ist kein Singulett für ein Aldehydproton im Bereich zwischen $\delta = 9$ und 10 ppm vorhanden, also kann die Verbindung nicht der gewünschte Aldehyd **XLVIII** sein. Bei $\delta = 0.97$ und 1.24 ppm geben die 18- und die 19-Methylprotonen jeweils ein

scharfes Singulett. Das 2-H liefert ein Doppeldublett bei $\delta = 6.32$ ppm bedingt durch die vicinale Kopplung zum 1-H ($\delta = 7.09$ ppm) mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 10.2$ Hz und durch die Fernkopplung zum 4-H ($\delta = 6.40$ ppm) mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 1.9$ Hz. Offensichtlich ist der Ring A also unverändert.

Im ^{13}C -NMR fallen drei Signale im tiefen Feld auf, die dem DEPT-Spektrum zufolge quartären C-Atomen zuzuordnen sind. Bei $\delta = 218.63$ ppm erscheint das Signal für das Fünfring-Keton und bei $\delta = 185.04$ ppm das für das α,β -ungesättigten Keton aus Ring A. Das dritte Signal bei $\delta = 200.81$ kann man mit großer Wahrscheinlichkeit einem dritten Keton zuordnen, da ja kein Aldehydproton vorhanden ist.

Dafür spricht auch das IR-Spektrum, in dem neben den C=O-Valenzschwingungen für das Fünfring-Keton bei 1730 cm^{-1} und das α,β -ungesättigte Keton bei 1661 cm^{-1} eine zusätzliche für ein Keton bei 1691 cm^{-1} vorhanden ist.

Das EI-MS lieferte den Molpeak bei $m/z = 298$.

Aufgrund all dieser Daten kam der Verdacht auf, es handle sich um die 6-Oxo-Verbindung **37** (Abbildung 20), die in der Literatur bereits beschrieben ist [67]. Ein Vergleich der ^1H -NMR-Daten und der Schmelzpunkte bestätigte diesen Verdacht.

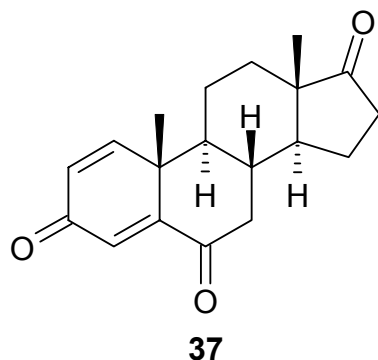


Abbildung 20: Produkt 37 der Oxidation von 15b mit IBX

3.6.2 mit *Dess-Martin* Periodinan

1983 stellten *Dess* und *Martin* aus IBX durch Erhitzen in Acetanhydrid und Eisessig 1,1,1-Triacetox-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on her (Abbildung 21), welches eine verbesserte Löslichkeit in Lösemitteln wie CH_2Cl_2 , CHCl_3 oder MeCN zeigt [68].

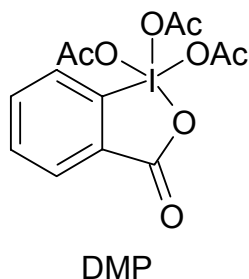


Abbildung 21: Dess-Martin Periodinan

Dieses als *Dess-Martin* Periodinan bezeichnete Reagenz zeichnet sich wie IBX durch eine hohe Selektivität bei milder Oxidationskraft aus [69]. Im Gegensatz zu IBX kommt es bei der Oxidation von Glykolen allerdings zu einer Spaltung der C-C-Bindung [69,70], was aber bei **15b** nicht relevant ist.

6 β -Hydroxymethylandrosta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) wurde mit 1.2 Äquivalenten DMP in CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde die Reaktion abgebrochen, da neben dem Edukt nur ein Produkt entstanden war. Dieses wurde isoliert und als 6-Oxo-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**37**) identifiziert.

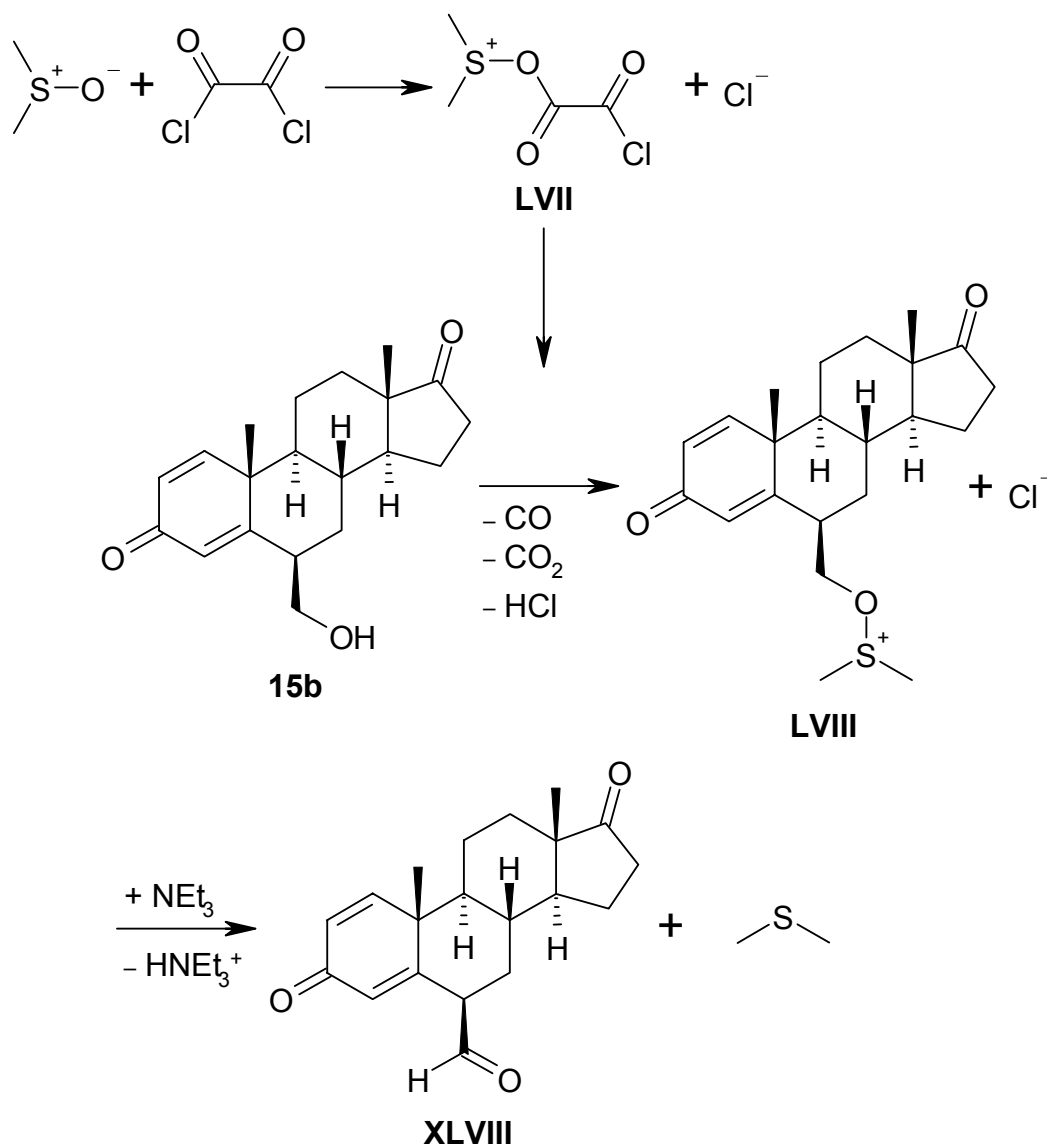
3.6.3 mit Pyridiniumchlorochromat

Pyridiniumchlorochromat (PCC) zeichnet sich durch seine Fähigkeit aus, Alkohole ausschließlich zu Aldehyden zu oxidieren [71]. Zudem ist dieses Reagenz einfach herzustellen, indem man Chromtrioxid zu 6 M-HCl gibt und dann bei 0 °C Pyridin hinzufügt, alternativ ist es auch preiswert käuflich zu erwerben. PCC ist nicht hygroskopisch und einfach in der Handhabung. Es wird in einem molaren Verhältnis von 1.5 Äquivalenten eingesetzt. Der Reaktionsmechanismus ist nicht vollständig geklärt; zunächst wurde angenommen, dass es sich um einen Übergang von drei Elektronen von Cr⁶⁺ zu Cr³⁺ handle [72]. *Brown* et al. untersuchten allerdings die Stöchiometrie der Reaktion und fanden einen Zwei-Elektronen-Übergang von Cr⁶⁺ zu Cr⁴⁺ [73].

Da PCC einen leicht sauren Charakter aufweist, muss man bei säurelabilen funktionellen Gruppen NaOAc zusetzen. Um bei der 6 β -Hydroxymethyl-Verbindung (**15b**) Dehydratisierung zu vermeiden, wurde NaOAc zugesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 8 h war dc kein Edukt mehr detektierbar. Nach Aufarbeitung wurde allerdings nicht der Aldehyd **XLVIII**, sondern wieder das Keton **37** isoliert.

3.6.4 nach Swern

Bei der *Swern*-Oxidation entstehen aus primären und sekundären, vor allem auch aus sterisch gehinderten Alkoholen die korrespondierenden Carbonylverbindungen. Es handelt sich hier um eine sehr schonende und überaus spezifische Oxidationsmethode. Oxidierend wirkt DMSO, das mit einem elektrophilen Reagenz bei tiefen Temperaturen ($-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) aktiviert wird. Hier können beispielsweise Thionylchlorid, (Trifluor-)Acetanhydrid oder Dicyclohexylcarbodiimid verwendet werden, am wirkungsvollsten ist jedoch Oxalylchlorid [74].



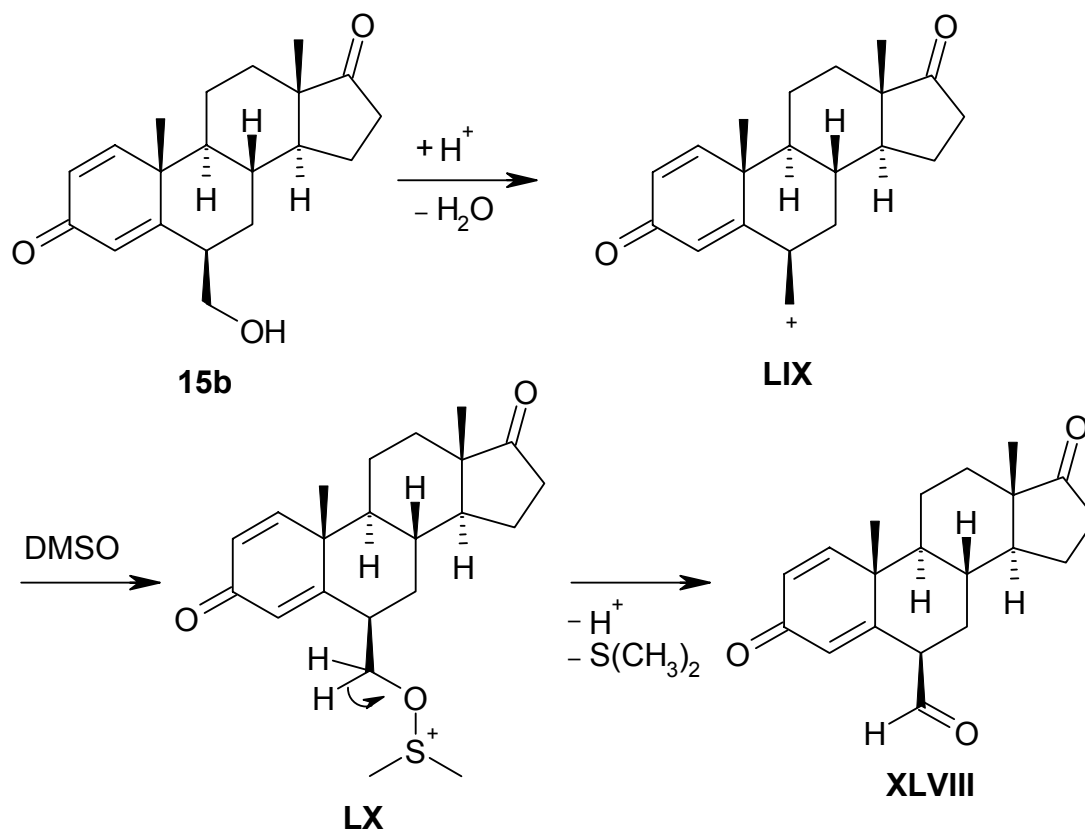
Schema 36: Mechanismus der *Swern*-Oxidation von **15b**

Aus dem so aktivierten DMSO **LVII** und dem Alkohol bildet sich intermediär ein Alkoxysulfonium-Salz **LVIII**, das dann in Gegenwart einer Base in Dimethylsulfid und das Produkt **XLVIII** zerfällt (Schema 36).

Mit 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) wurde die *Swern*-Oxidation durchgeführt. Da wurden neben dem Edukt fünf Produkte detektiert, von denen durch FC die 6-Oxoverbindung **37** isoliert werden konnte.

3.6.5 mit HBr / DMSO

Bei der *Swern*-Oxidation reagiert „aktiviertes“ DMSO mit dem Alkohol. Unter dem katalytischen Einfluss von Säuren wie H₂SO₄, H₃PO₄, CeCl₃, TosOH oder HBr sollte DMSO auch ohne Aktivierung mit dem Carbokation reagieren und analog der *Swern*-Reaktion einen Aldehyd bilden [75] (Schema 37).



Schema 37: Mechanismus der Oxidation von **15b** mit HBr / DMSO

6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) wurde mit einer katalytischen Menge HBr in DMSO 10 h auf 100 °C erhitzt. Isoliert wurde nach Aufarbeitung neben dem Edukt **15b** das Dehydratisierungsprodukt Exemestan (**9**).

3.6.6 mit aktiviertem Braunstein

Es ist bekannt, dass aktivierter Braunstein für sehr viele und auch unterschiedliche Oxidationsprozesse geeignet ist [76,77]. Die Herstellung des aktivierten Braunsteins erfolgte nach einer Vorschrift von *Fatiadi* [76]. Da aktivierter Braunstein in saurer Lösung ein starkes Oxidationsmittel darstellt, wurde im neutralen Milieu gearbeitet, wo er eine mildere oxidative Wirkung aufweist. Es wurden lipophile Lösemittel wie CH_2Cl_2 , Toluol oder DMF eingesetzt, da hydrophile Lösemittel mit dem Edukt hinsichtlich der Adsorption an der Oberfläche des aktivierten Braunsteins konkurrieren und somit das Oxidationsmittel desaktivieren.

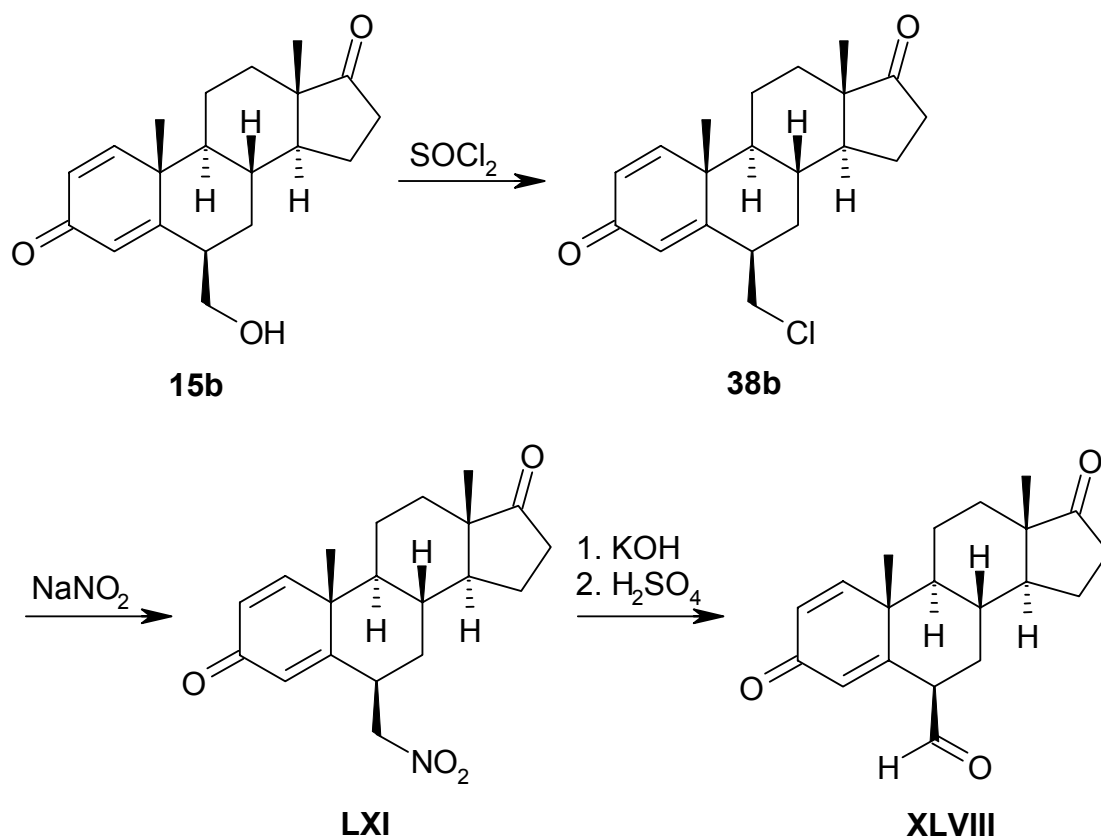
Zunächst wurde bei RT gearbeitet. Hier konnten selbst nach einer Reaktionszeit von 41 h dc nur zwei sehr schwache Flecke mit größerem R_f -Wert für Produkte detektiert werden, während das Edukt 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) mengenmäßig überwog. Nach Aufarbeitung wurde nur Edukt isoliert, da die Menge der Produkte zu gering war.

Beim Erhitzen unter Rückfluss in CH_2Cl_2 wurden dc bereits nach einigen Stunden neben einer überwiegenden Menge Edukt fünf Produkte nachgewiesen. Das Erhitzen am Wasserabscheider mit Toluol lieferte das gleiche Ergebnis, nur konnte hier bei der Aufarbeitung eine geringe Menge Dehydratisierungsprodukt, also Exemestan (**9**), isoliert werden.

3.7 Reaktion von 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) mit Thionylchlorid

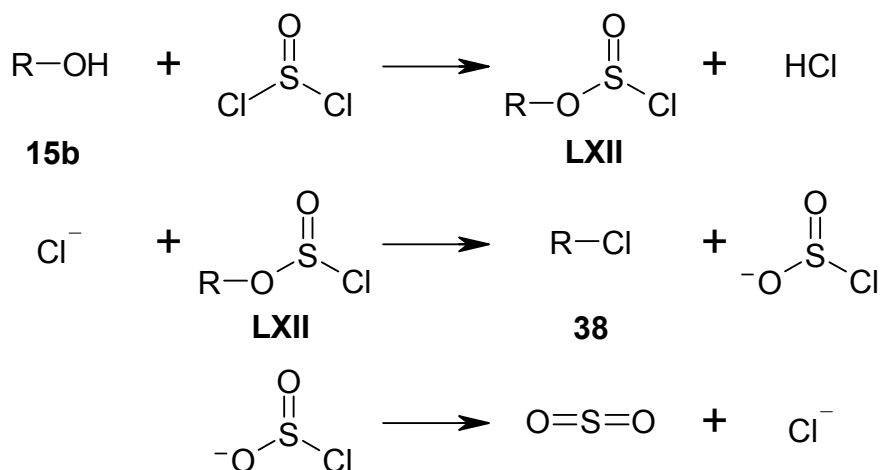
Nachdem die Oxidationsversuche von 6 β -Hydroxymethylandrosta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) erfolglos verlaufen waren, sollte der Aldehyd **XLVIII** auf anderem Wege dargestellt werden (Schema 38). Die Hydroxylgruppe von **15b** sollte mittels Thionylchlorid durch Chlor substituiert werden. Diese 6-Chlormethylverbindung **38** könnte mit Nitrit zur Nitroverbindung **LXI** und diese dann in einer *Nef*-Reaktion zum Aldehyd **XLVIII** (siehe Kapitel 3.3.3) umgesetzt werden.

6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) wurde mit zwei Äquivalenten Thionylchlorid in Toluol 15 min bei 80 °C gerührt. Um die freiwerdende Säure abzufangen, wurde Pyridin zugesetzt.



Schema 38: alternative Synthese von XLVIII

Mechanistisch handelt es sich hier um eine nucleophile Substitution, bei der als Zwischenprodukt der Ester **LXII** gebildet wird, der in einem zweiten Schritt mit dem Halogenidion zum Halogenalkan **38** reagiert [78] (Schema 39).



Schema 39: Mechanismus der Substitution der Hydroxylgruppe durch SOCl₂ [78]

Im ^1H -NMR-Spektrum von **38** sind nur geringe Veränderungen gegenüber dem Edukt festzustellen. Die beiden Singulets für die angularen Methylgruppen befinden sich bei $\delta = 0.96$ ppm (18- H_3) und $\delta = 1.29$ ppm (19- H_3). Die olefinischen Protonen des Ringes A liefern das bekannte Kopplungsmuster, ein Doppeldublett für 2-H bei $\delta = 6.27$ ppm mit $^3J = 10.2$ Hz und $^4J = 1.7$ Hz, das entsprechende Dublett für das 1-H bei $\delta = 7.07$ ppm und ein Triplett für das 4-H bei $\delta = 6.04$ ppm. Bei **15b** erscheint in CDCl_3 für die der Hydroxylgruppe benachbarten Protonen ein Multiplett bei $\delta = 3.86$ ppm. Die $\text{CH}_2\text{-Cl}$ -Protonen von **38** liefern bei ähnlicher chemischer Verschiebung zwei Doppeldubletts, eines bei $\delta = 3.57$ ppm und eines bei $\delta = 3.83$ ppm, jeweils mit einer großen, geminalen Kopplungskonstante von $^2J = 11.0$ Hz und einer vicinalen von $^3J = 7.3$ Hz bzw. $^3J = 5.4$ Hz.

Das EI-MS zeigt mit mittlerer Intensität den Molpeak bei $m/z = 332$ mit dem typischen Isotopenverteilungsmuster für ein Chlor. Durch Abspaltung einer Methylgruppe kommt man zum Basispeak von $m/z = 317$.

Im IR-Spektrum erscheint die C=O -Valenzschwingung für das Fünfring-Keton bei 1742 cm^{-1} , die für das α,β -ungesättigte Keton bei 1659 cm^{-1} . Für die C=C -Valenzschwingungen liegt eine Bande bei 1621 cm^{-1} .

Von **38** konnten durch mehrfache Umkristallisation aus Me_2CO / Cyclohexan Einkristalle erhalten werden, von denen eine Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt wurde (Abbildung 22).

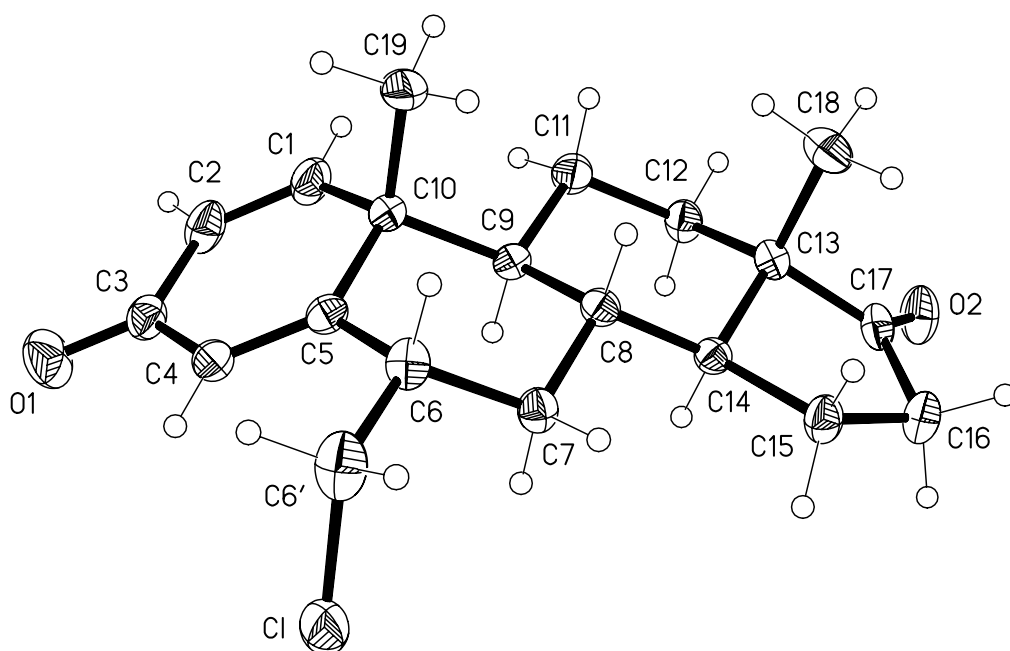
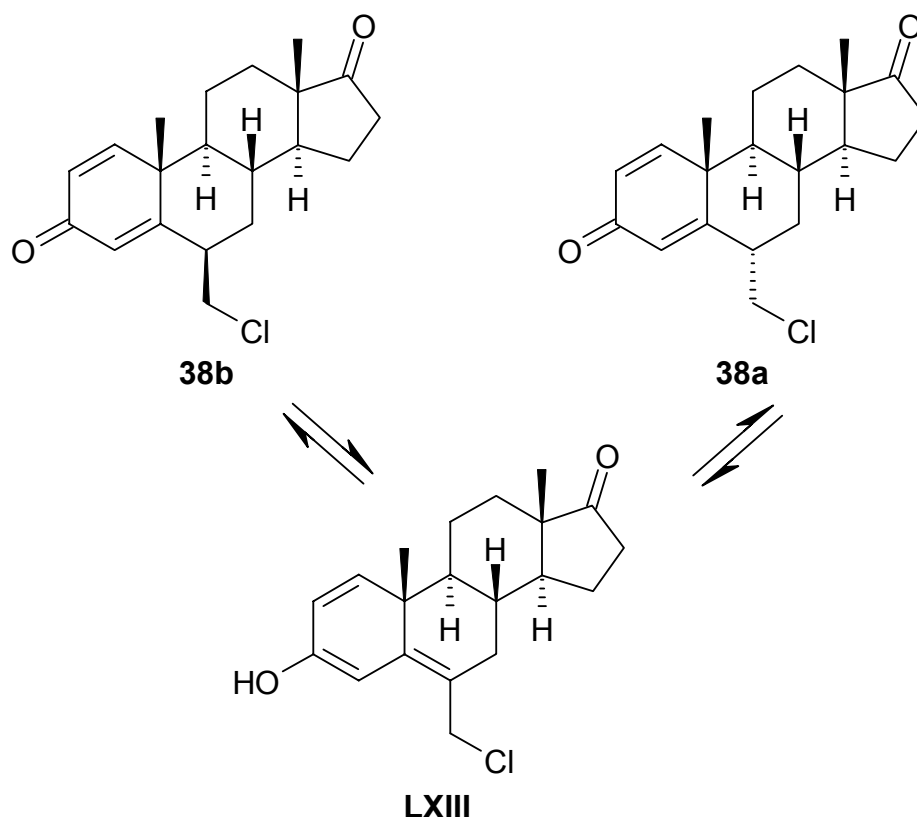


Abbildung 22: Röntgenkristallstrukturanalyse von 38

In dieser Abbildung erkennt man, dass der Ring B eine Sesselkonformation einnimmt, bei der C-6 nach oben und C-9 nach unten aus der Ebene herausragt. Interessant ist die Konfiguration an C-6: War doch beim Edukt der Hydroxymethylsubstituent 6β -ständig, so steht der Chlormethylsubstituent bei **38a** eindeutig in 6α -Position. Die 6α -Position des Chlormethylsubstituenten wird auch an dem Signal für das 4-H deutlich: Dieses liefert sowohl mit dem 2-H als auch mit dem 6β -H eine Fernkopplung. Es handelt sich hier um ein Triplett, das aus dem Zusammenfallen der beiden mittleren Linien eines Doppeldoublets ($^4J_{2,4} = ^4J_{4,6} = 1.7$ Hz) resultiert [30]. Bei der Reaktion hat an C-6 Konfigurationsumkehr stattgefunden. Über die Enolform kann durch Säurekatalyse aus dem 6β - Chlormethyl- (**38b**) das 6α -Chlormethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**38a**) entstehen (Schema 40).



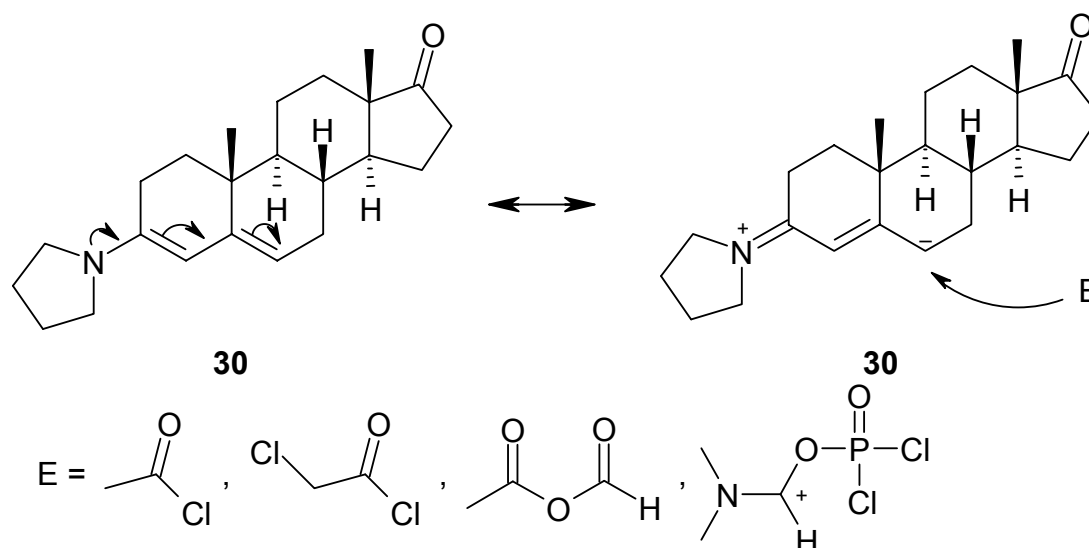
Schema 40: Enolisierung und Bildung des 6 α -Diastereomers von 38b

Üblicherweise werden Brom- oder Iodalkane mit Natrium- oder Kaliumnitrit in unpolaren Lösemitteln bei tiefen Temperaturen umgesetzt [79]. Bei Verwendung von DMF als Lösemittel und Harnstoff als Lösungsvermittler kann die Substitution auch mit Chloralkanen durchgeführt werden. **38a** wurde bei 0 °C in DMF mit Natriumnitrit unter Zusatz von Harnstoff umgesetzt. Die Nitroverbindung **LXI** konnte aber nicht isoliert werden. Daher wurde von diesem Syntheseweg Abstand genommen.

3.8 Reaktionen von 3-Pyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on (30)

1954 wurde von *Stork* et al. eine neue Methode zur Acylierung und Alkylierung von Carbonylverbindungen beschrieben [80]. In der nach ihm benannten Reaktion werden Ketone oder Aldehyde mit sekundären Aminen zu Enaminen umgesetzt. Diese sind in α -Position aktiviert für eine Reaktion mit Elektrophilen wie Alkylhalogeniden, Säurechloriden oder elektrophilen Olefinen (Schema 41).

Bei dem α,β -ungesättigten Keton des Androst-4-en-3,17-dions (**2**) findet durch die Bildung des Dienamins **30** in Position 6 Aktivierung für einen elektrophilen Angriff statt. Nach erfolgter Reaktion mit dem Elektrophil kann das Keton durch saure Hydrolyse bei der Aufarbeitung gewonnen werden.

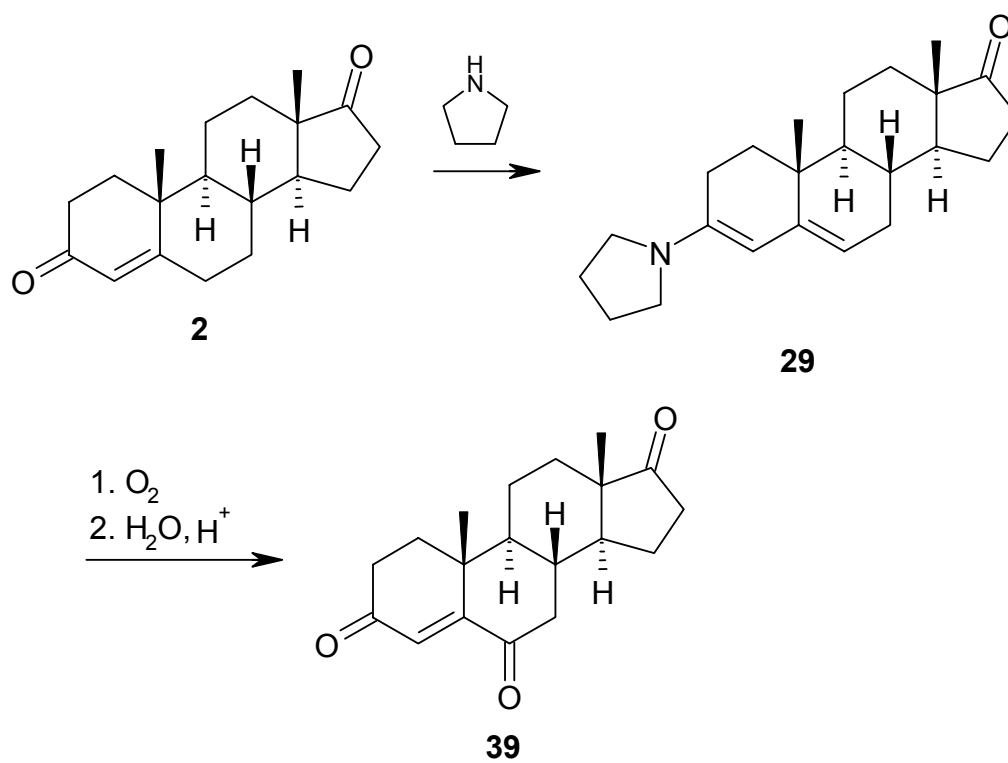


Schema 41: Stork-Enamin-Reaktion

Als Elektrophile wurden Acetylchlorid, Chloracetylchlorid, gemischtes Anhydrid aus Essig- und Ameisensäure [81] und das *Vilsmeier*-Reagenz [58] eingesetzt. Bei allen Versuchen wurde als Produkt nur **39** isoliert.

In einem US-Patent der Dow Chemical Company [82] ist die gezielte Synthese von **39** ausgehend von Androst-4-en-3,17-dion (**2**) beschrieben (Schema 42). Hier wird ebenfalls mit Pyrrolidin das 3-Pyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on (**30**) hergestellt, und dieses dann durch Einleiten von Luftsauerstoff in Position 6 oxidiert.

Bei den Reaktionen mit Acetylchlorid, Chloracetylchlorid, gemischtem Anhydrid aus Essig- und Ameisensäure und *Vilsmeier*-Reagenz wurde nicht unter Luftausschluss gearbeitet. Offensichtlich tritt die Oxidation in Position 6 schon unter diesen Bedingungen ein, noch bevor das elektrophile Reagenz zum Angriff kommt.

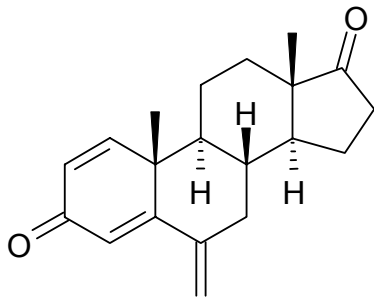


Schema 42: Darstellung von α,δ -Diketonen aus α,β -ungesättigten Ketonen [82]

4 Monographie, Kommentar

4.1 Monographie

Exemestan



$C_{20}H_{24}O_2$

M_r 296.4

Definition

6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion

Gehalt: 97.0 bis 103.0 Prozent (getrocknete Substanz)

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes Pulver

Löslichkeit: praktisch unlöslich in Wasser, gut löslich in Ethanol

Prüfung auf Identität

1: A, B, C

2: A, D, E

A. Schmelztemperatur (2.2.14): 192 – 195 °C

B. IR-Spektroskopie (2.2.24)

Vergleich: Exemestan CRS

C. Die unter „Gehaltsbestimmung“ hergestellte Lösung wird verwendet. Diese Lösung, zwischen 220 und 300 nm vermessen, zeigt ein Absorptionsmaximum

(2.2.25) bei 246 nm und eine Schulter bei etwa 273 nm. Die spezifische Absorption im Maximum liegt zwischen 467 und 495.

D. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

Untersuchungslösung: 10 mg Substanz werden in Methanol *R* zu 10 ml gelöst.

Referenzlösung a: 10 mg Exemestan CRS werden in Methanol *R* zu 10 ml gelöst.

Referenzlösung b: 5 mg Androsta-1,4-dien-3,17-dion CRS werden in der Referenzlösung a zu 5 ml gelöst.

Platte: DC-Platte mit Kieselgel F₂₅₄ *R* (6 – 8 µm)

Fließmittel: Cyclohexan *R*, Ethylacetat *R* (1:1 V / V)

Auftragen: 5 µl

Laufstrecke: 15 cm unter Kammersättigung

Trocknen: 15 min bei Raumtemperatur

Detektion: im ultravioletten Licht bei 254 nm

Eignungsprüfung: Das Chromatogramm der Referenzlösung b muss deutlich voneinander getrennt 2 Flecke zeigen.

- Androsta-1,4-dien-3,17-dion: R_f etwa 0.24

- Exemestan: R_f etwa 0.32

Auswertung: Der Hauptfleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Lage und Größe dem Hauptfleck im Chromatogramm der Referenzlösung a.

- E. Etwa 2 mg Substanz werden unter Schütteln in 2 ml Schwefelsäure *R* gelöst. Innerhalb von 5 min entwickelt sich eine intensive, braunrote Färbung mit grüner Fluoreszenz, die besonders intensiv im ultravioletten Licht bei 365 nm ist. Die Lösung wird zu 10 ml Wasser *R* gegeben. Nach dem Mischen verblasst die Färbung, und die Lösung bleibt klar. Die Fluoreszenz im ultravioletten Licht bleibt bestehen.

Prüfung auf Reinheit

Spezifische Drehung (2.2.7): +261 bis +271 (getrocknete Substanz)

0.025 g Substanz werden in Dioxan *R* zu 25.0 ml gelöst.

Verwandte Substanzen: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 25.0 mg Substanz werden mit der mobilen Phase zu 10.0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 2 mg Androsta-1,4-dien-3,17-dion CRS und 2 mg Exemestan CRS werden in der mobilen Phase zu 100.0 ml gelöst.

Referenzlösung b: 1.0 ml Untersuchungslösung wird mit der mobilen Phase zu 100.0 ml verdünnt.

Säule

- Größe: $l = 0.125 \text{ m}$, $\varnothing = 4.0 \text{ mm}$
- Stationäre Phase: octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R* (5 μm), sphärisch, mit einer spezifischen Oberfläche von $350 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, einer Porengröße von 10 nm und einem Kohlenstoffgehalt von 21 %
- Temperatur: 35 °C

Mobile Phase

Acetonitril zur Chromatographie *R*, Phosphat-Pufferlösung pH 4.5 ($0.05 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) *R* (1:1 V / V)

Durchflussrate: $1.0 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$

Detektion: Spektrometer bei 254 nm

Einspritzen: 20 μl

Relative Retention (bezogen auf Exemestan, t_R etwa 4.0 min)

- Verunreinigung A: etwa 0.2
- Verunreinigung B: etwa 0.5
- Verunreinigung C: etwa 0.6
- Verunreinigung D: etwa 1.3

Eignungsprüfung: Referenzlösung a

- Auflösung: mindestens Basislinientrennung zwischen den Peaks von Verunreinigung C und Exemestan

Grenzwerte

- Verunreinigungen A – D: jeweils nicht größer als das 0.5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0.5 Prozent)
- Summe aller Verunreinigungen: nicht größer als das 1.5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (1.5 Prozent)
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Peaks, deren Fläche kleiner ist als das 0.05fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung b (0.05 Prozent)

Trocknungsverlust (2.2.32): höchstens 0.5 Prozent, mit 0.250 g Substanz durch Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Gehaltsbestimmung

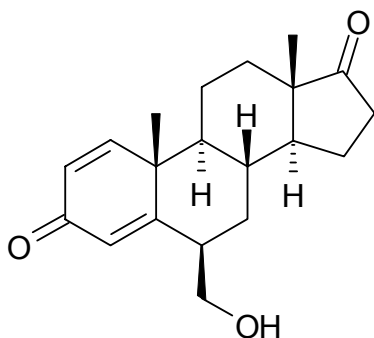
25.0 mg Substanz werden in Ethanol 96% R zu 250.0 ml gelöst. 5.0 ml Lösung werden mit Ethanol 96% R zu 50.0 ml verdünnt. Die Absorption (2.2.25) wird im Maximum bei 246 nm gemessen.

Der Gehalt an $C_{20}H_{24}O_2$ wird mit Hilfe der spezifischen Absorption berechnet ($A_{1cm}^{1\%} = 481$).

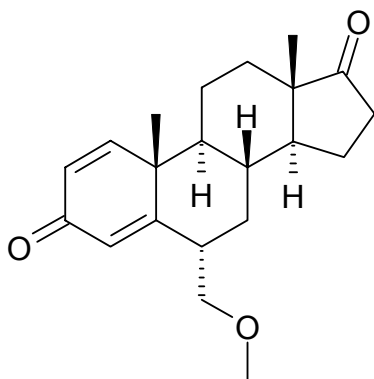
Lagerung

Vor Licht geschützt

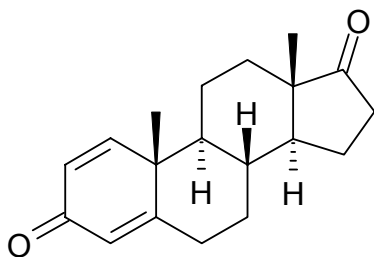
Verunreinigungen



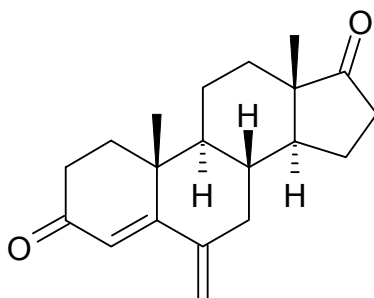
- A. 6β-Hydroxymethylandrosta-1,4-dien-3,17-dion



B. 6α-Methoxymethylandrosta-1,4-dien-3,17-dion



C. Androsta-1,4-dien-3,17-dion



D. 6-Methylenandrosta-4-en-3,17-dion

4.2 Kommentar

Allgemeine Angaben

Darstellung

Siehe Kapitel 3.1.

Eigenschaften

Röntgenkristallstrukturanalyse

Aus Cyclohexan / Aceton (2:1, V / V) wurden farblose Kristalle von Exemestan (**9**) erhalten, deren kristallographisches Achsensystem orthorhombisch ist.

Die Röntgenkristallstrukturanalyse zeigt die dreidimensionale Struktur der Substanz im Kristall (Abbildung 23): Die Ringe B und C sowie C und D sind trans-verknüpft, Ring C liegt in einer nahezu idealen Sesselkonformation vor mit durchschnittlichen Torsionswinkeln von 55.8° . Ring A ist durch die beiden Doppelbindungen nahezu planar, C-3 und C-10 ragen um ca. 8° aus dieser Ebene heraus, so dass sich eine flache Wannenkonformation ergibt. Durch die Konformation des Ringes A wird Ring B in eine von der Sesselkonformation abweichende Konformation gezwungen. Dadurch weicht die semicyclische Doppelbindung des Exemestans um 42.3° von der Ebene ab, die C-4, C-5 und C-6 bilden. Für eine optimale Konjugation müsste diese Doppelbindung mit dem α,β -ungesättigten Keton (O1-C3-C4-C5) in einer Ebene liegen.

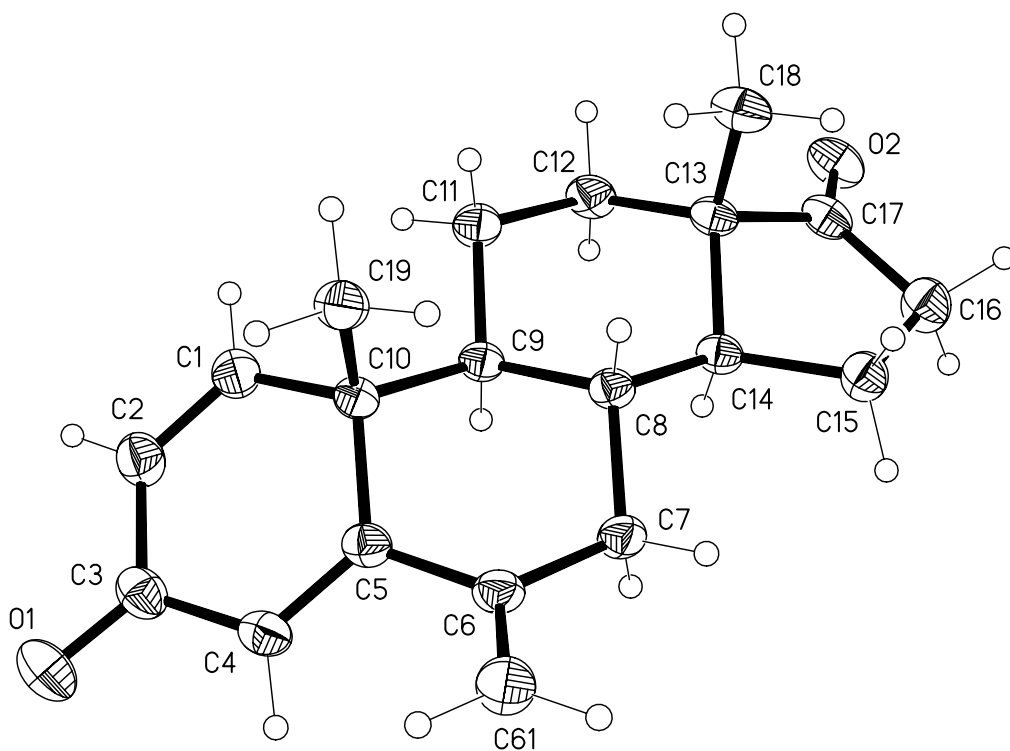
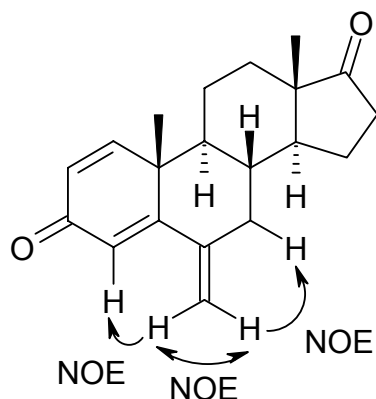


Abbildung 23: Röntgenkristallstruktur von Exemestan (9)

Kernresonanzspektren (NMR)

Im ^1H -NMR in CDCl_3 (Abbildung 25) fallen besonders die Signale für die fünf olefinischen Protonen im tiefen Feld und die für die beiden angularen Methylgruppen auf. Die Protonen der 18-Methylgruppe liefern bei $\delta = 0.94$ ppm ein scharfes Singulett, die der 19-Methylgruppe bei $\delta = 1.17$ ppm. Das 1-H zeigt im tiefen Feld bei $\delta = 7.07$ ppm ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 10.2$ Hz. Diese findet man in dem Signal für das 2-H bei $\delta = 6.26$ ppm wieder, allerdings besteht zwischen 2-H und 4-H bedingt durch die starre W-Form eine Fernkopplung, so dass sich als Signalaufspaltung ein Doppeldublett ergibt mit $^3J = 10.2$ Hz und $^4J = 1.9$ Hz. Das 4-H liefert bei $\delta = 6.17$ ppm ein Dublett mit $^4J = 1.9$ Hz. Die Methylenprotonen zeigen zwei getrennte Signale, jeweils triplettähnliche Multipletts; eines bei $\delta = 5.00$ ppm und eines $\delta = 5.07$ ppm. Durch ein NOE-Experiment konnten diese den jeweiligen Protonen zugeordnet werden (Abbildung 24). Wird das Signal bei $\delta = 5.00$ ppm gesättigt, so tritt Signalverstärkung für das andere Methylenproton sowie für das 7-H auf. Man muss dieses Signal also dem rechten Proton zuordnen. Bei Sättigung des Signals bei $\delta = 5.07$ ppm tritt Signalverstärkung für das 4-H auf und wiederum für das andere Methylenproton. Dieses Signal entspricht also dem linken, Ring A zugewandten Proton.

**Abbildung 24: Exemestan (9), NOE-Experiment**

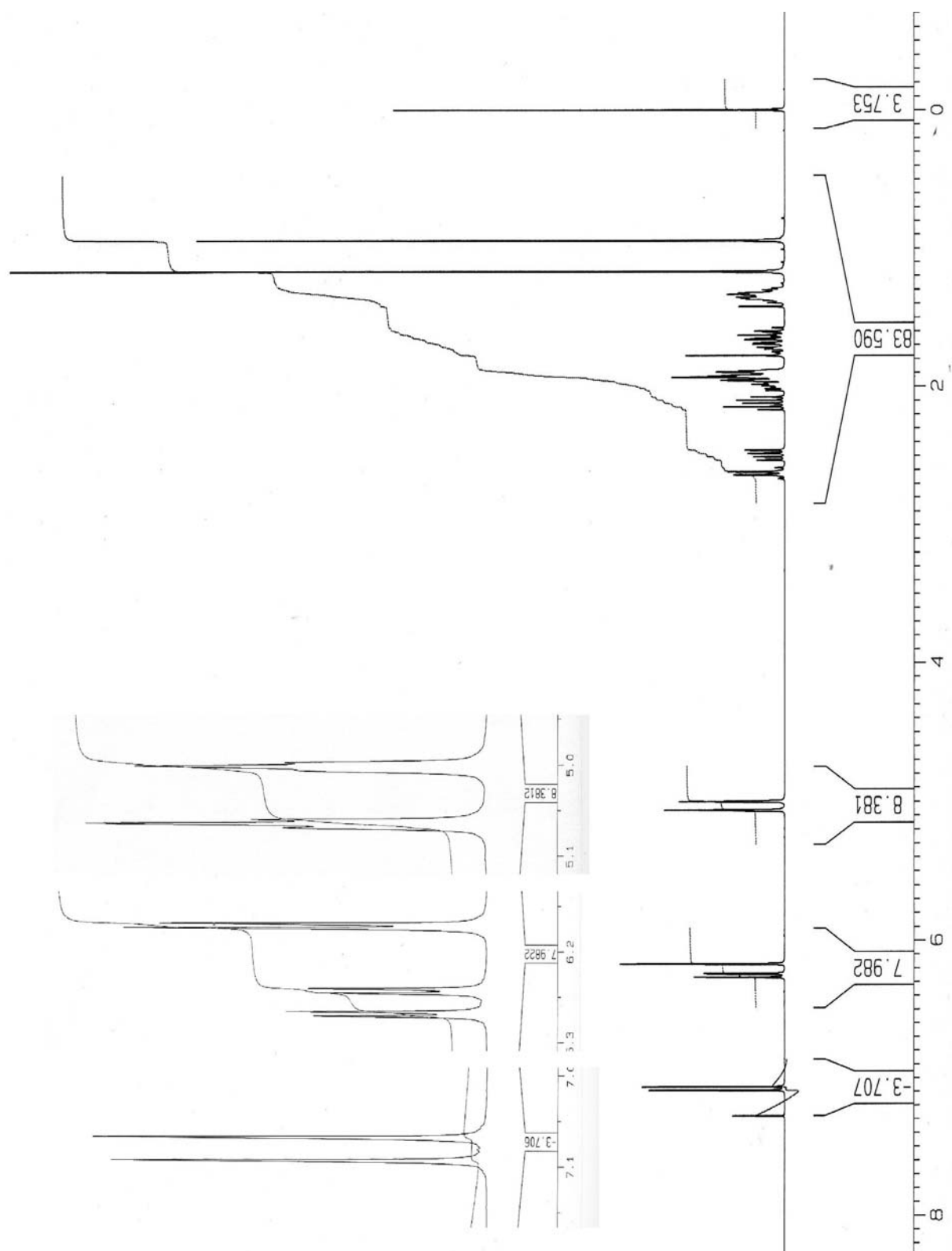


Abbildung 25: ^1H -NMR (CDCl_3) von Exemestan (9)

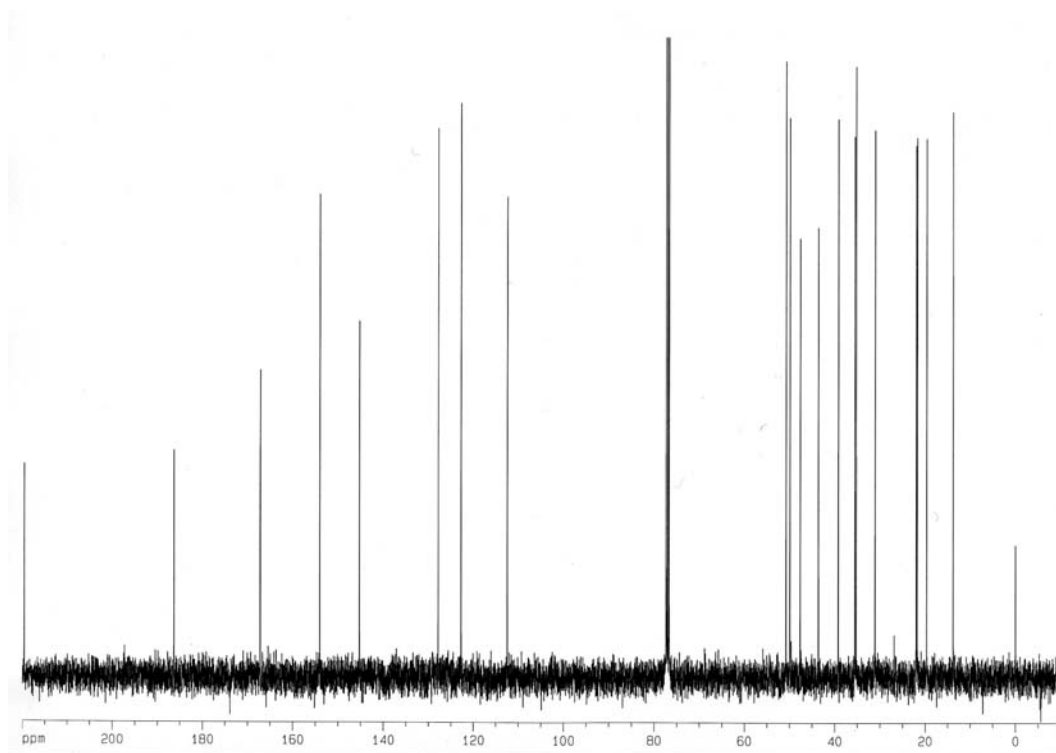


Abbildung 26: ^{13}C -NMR (CDCl_3) von Exemestan (9)

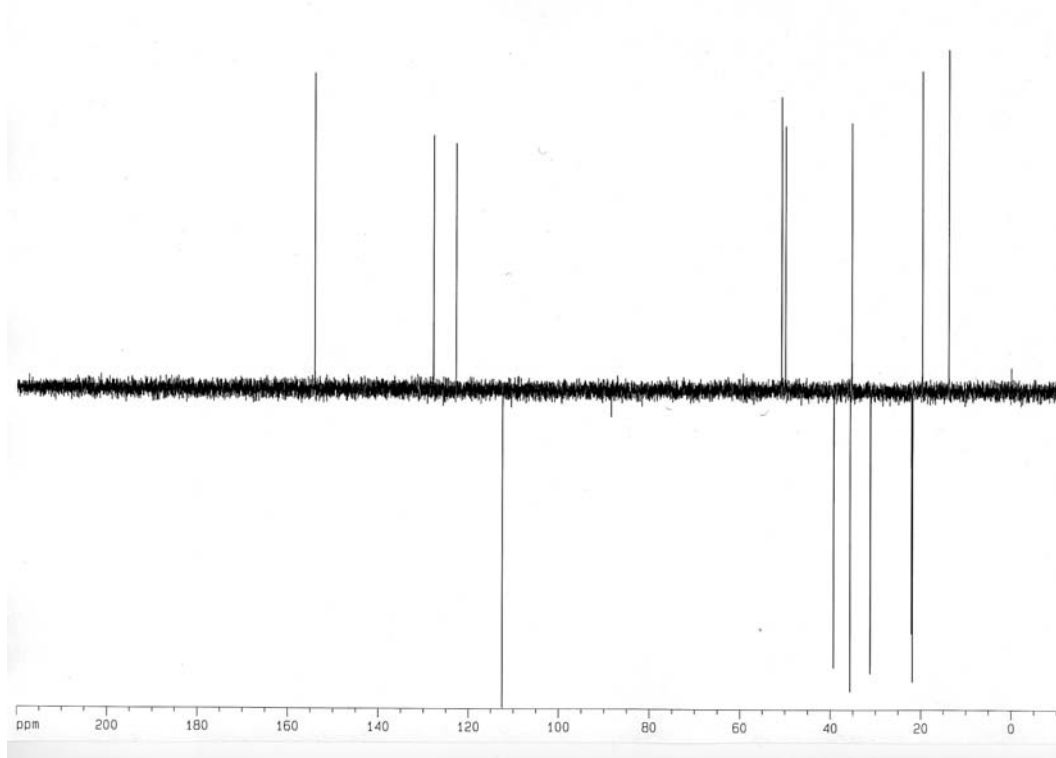


Abbildung 27: DEPT-Spektrum von Exemestan (9)

Im ^{13}C -NMR- (Abbildung 26) inklusive DEPT-Spektrum (Abbildung 27) erkennt man im tiefen Feld drei quartäre Kohlenstoffatome, die den beiden Ketonen und C-5

zuzuordnen sind: Bei $\delta = 220$ ppm tritt C-17 in Resonanz, bei $\delta = 186$ ppm C-3 und bei $\delta = 167$ ppm C-5. Dann erscheint das Signal für C-1 bei $\delta = 154$ ppm (im DEPT-Spektrum oben). Nach dem Signal für das quartäre C-6 bei $\delta = 145$ ppm folgen die Signale für C-2 ($\delta = 128$ ppm) und C-4 ($\delta = 123$ ppm).

Prüfung auf Identität

A. Schmelzpunkt

Der Schmelzpunkt wird mit 192 -195 °C angegeben [11].

B. IR

Im IR-Spektrum (Abbildung 28) erkennt man die beiden C=O-Valenzschwingungen; bei 1732 cm^{-1} das Keton aus Ring D und bei 1657 cm^{-1} das ungesättigte Keton aus Ring A. Bei 1620 cm^{-1} ist eine C=C-Valenzschwingung auszumachen.

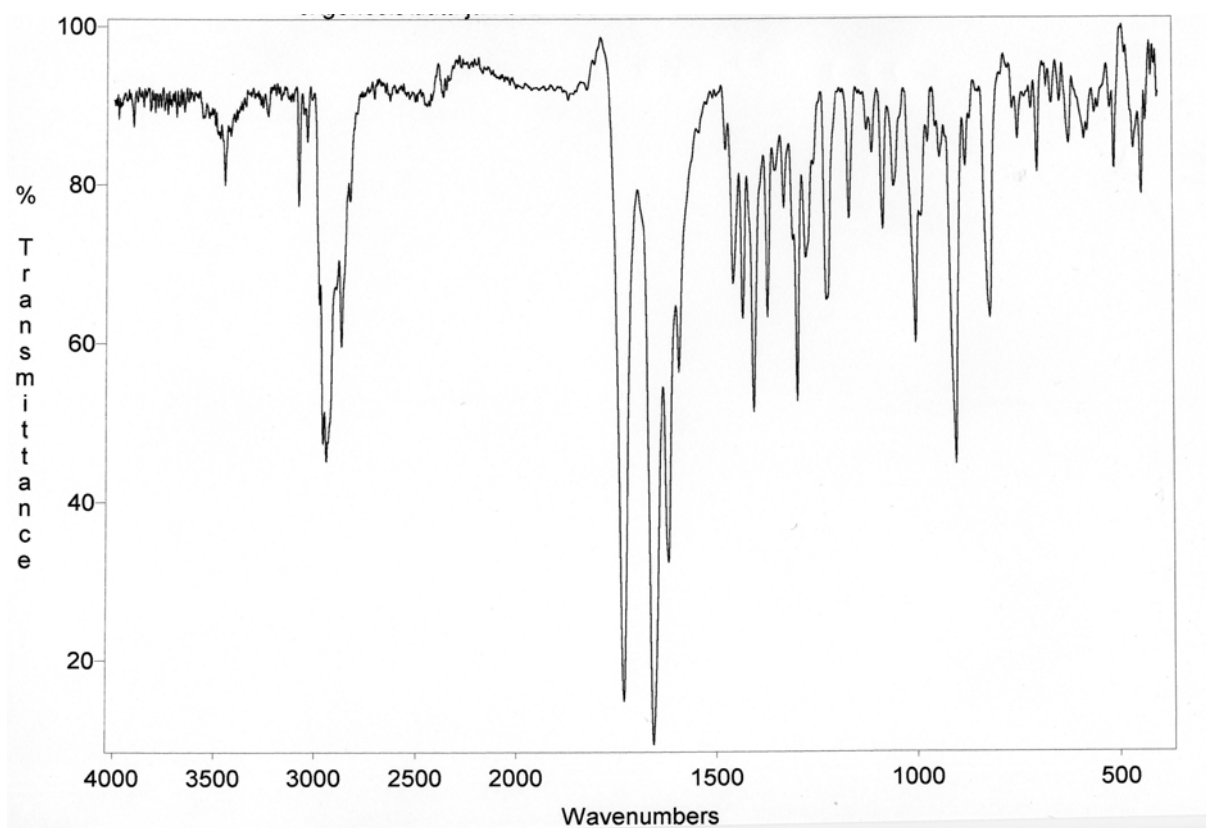


Abbildung 28: IR-Spektrum von Exemestan (9)

C. UV

Das UV-Spektrum in EtOH (Abbildung 29) zeigt ein Absorptionsmaximum bei 246 nm mit $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 481$ und eine Schulter bei etwa 273 nm.

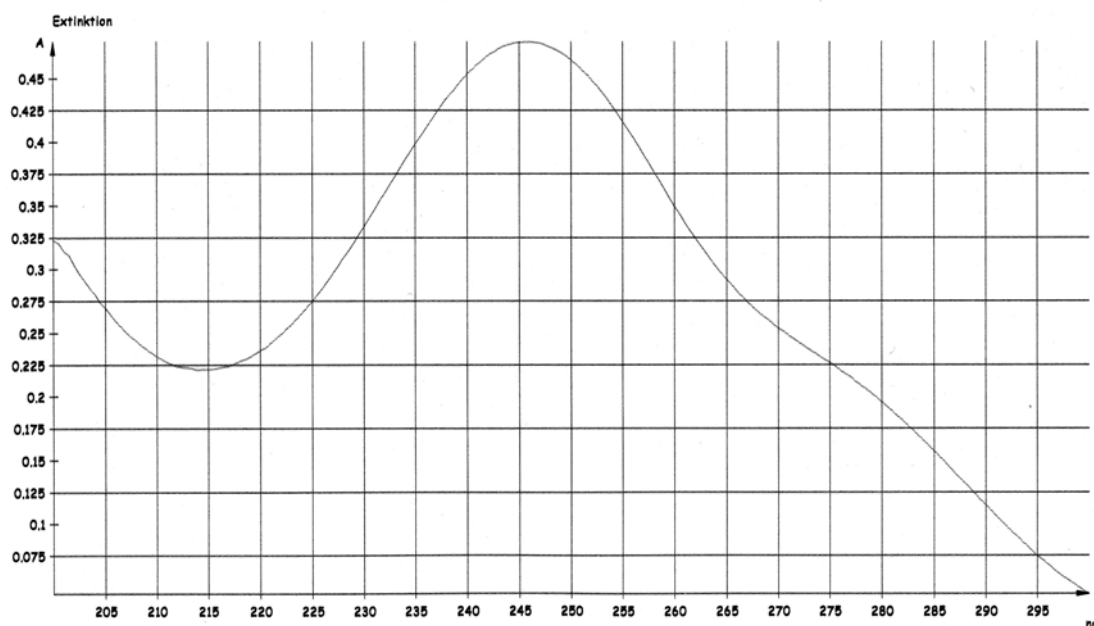


Abbildung 29: UV-Spektrum von Exemestan (9) in EtOH

Nach den erweiterten *Woodward*-Regeln lässt sich das Absorptionsmaximum für $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen folgendermaßen berechnen:

Grundsystem und Inkremente	nm
α,β -ungesättigtes 6-Ring-Keton	215
pro zusätzl. konjugierter Doppelbindung	+30
exocyclische Natur einer Doppelbindung	+ 5
Substituent in α,β,γ -Stellung und höher	+10, +12 bzw. +18
Homoannulare Dienkomponente	+39

Im Exemestan (**9**) liegt ein kreuzkonjugiertes System vor. Der Berechnung liegt das länger konjugierte Enon-System zugrunde [83].

So ergibt sich für **9** ein abgeschätztes Absorptionsmaximum von $215 + 30 + 12 + 18 + (2 \times 5) = 285$ nm.

Das Maximum bei 246 nm weicht extrem, um ca. 40 nm, vom berechneten Wert ab.

Wenn man Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) betrachtet, welches wie Exemestan (**9**) ein kreuzkonjugiertes System in Ring A aufweist, errechnet

sich ein Maximum von $215 + (2 \times 12) + 5 = 244$ nm. Dieser Wert wurde experimentell bestätigt ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 544$).

Androst-4-en-3,17-dion (**2**) lässt rechnerisch den gleichen Wert erwarten, absorbiert aber bei 239 nm ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 566$).

Für 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**), das kein kreuzkonjugiertes System, wohl aber die gleiche semicyclische Methylengruppe wie Exemestan (**9**) aufweist, errechnet sich ein Absorptionsmaximum nach den gleichen Kriterien wie bei Exemestan (**9**) (285 nm). Tatsächlich liegt dieses bei 261 nm ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 359$).

Hier liegt der gemessene Wert nur 24 nm unter dem berechneten.

Vermutlich haben **9** und **10** jeweils zwei Maxima, von denen das kürzerwellige bei **10** durch das längerwellige verdeckt wird, während durch Kreuzkonjugation die Absorption des kürzerwelligen Maximums von **9** verstärkt und das langwellige Maximum, von dem nur noch eine Schulter sichtbar ist, weitgehend verdeckt wird.

D. DC

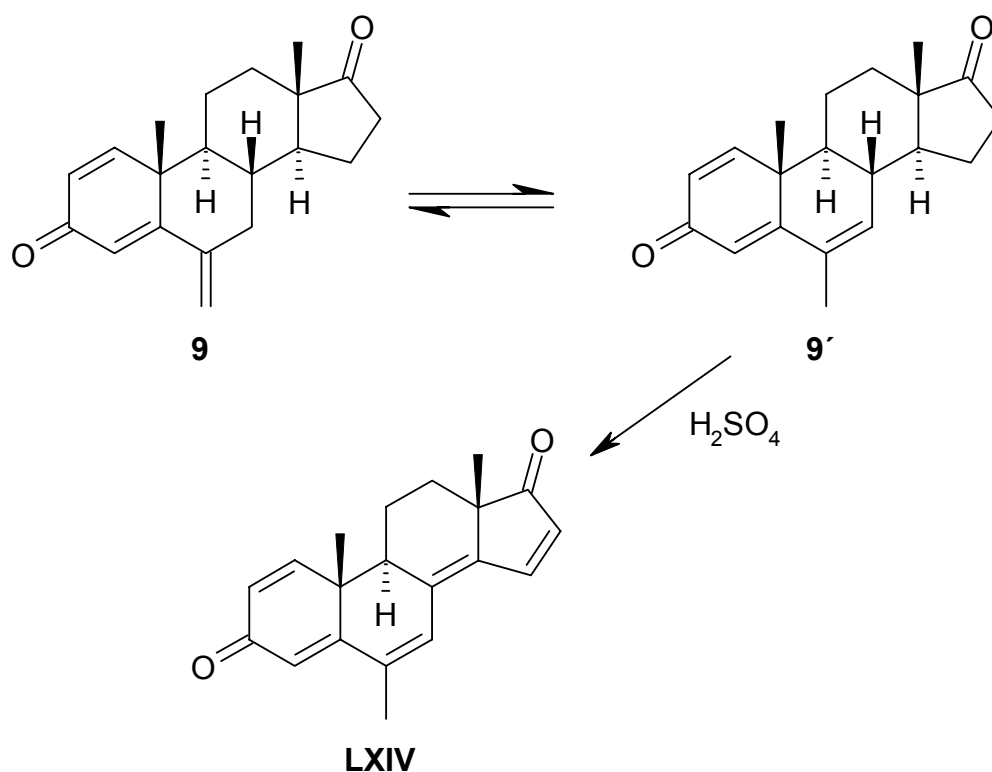
Die Dünnschichtchromatographie wurde durchgeführt mit DC-Fertigfolien (Kieselgel mit Leuchtstoffzusatz 254 nm) der Firma Schleicher & Schuell, 20 x 20 cm, Ref. No.: 394732, Lot.: AV03361. Als Fließmittel wurde ein 1:1-Gemisch (V / V) von Cyclohexan und Ethylacetat verwendet. Über eine Laufstrecke von 15 cm wurden mit vier Referenzsubstanzen, auf die auch bei der Prüfung auf verwandte Substanzen zurückgegriffen wurde, folgende R_f -Werte ermittelt:

Substanz	R_f -Wert
16	0.24
15b	0.04
9	0.32
10	0.37
19a	0.15

Exemestan (**9**) lässt sich von allen unterscheiden, so dass mit diesem Trennsystem unter Verwendung von Exemestan CRS eine Identitätsprüfung durchgeführt werden kann.

F. Farbreaktion mit Schwefelsäure

Analog zur Farbreaktion von Steroiden mit konzentrierter Schwefelsäure kann man davon ausgehen, dass auch im Exemestan (**9**) ein konjugiertes, starres System entsteht, welches die Färbung liefert und fluoresziert. In Abhängigkeit von der Zeit und der Temperatur geschieht dies auch mit steroidal Verunreinigungen, jedoch langsamer als bei Exemestan (**9**). **9** kann in der Säure als Tautomer **9'** vorliegen, das schon eine Doppelbindung in Ring B mit bringt und schneller zum Endprodukt, z. B. **LXIV** dehydriert wird (Schema 43).



Schema 43: Farbreaktion mit Schwefelsäure

Prüfung auf Reinheit

Spezifische Drehung

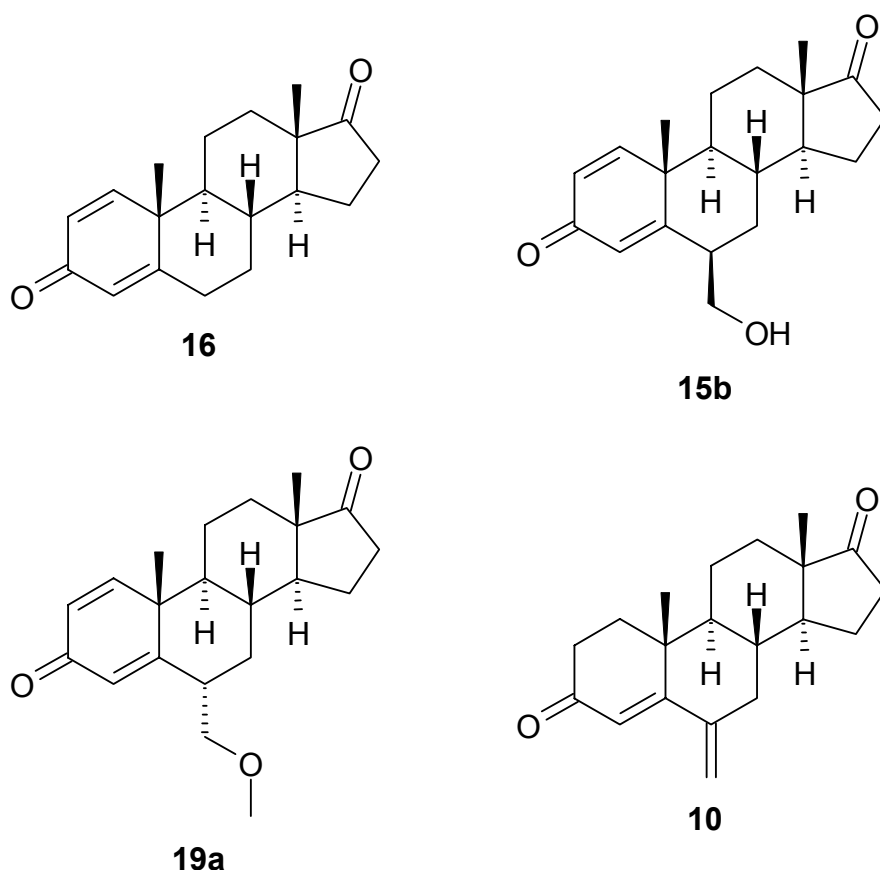
Exemestan (**9**) besitzt 5 asymmetrische C-Atome mit $8R$, $9S$, $10R$, $13S$, $14S$ -Konfiguration und dreht die Ebene linear polarisierten Lichtes nach rechts. Die spezifische Drehung in Dioxan beträgt $[\alpha]_D^{20} = +266$.

Verwandte Substanzen

Verwandte Substanzen sind Verunreinigungen, deren Struktur bekannt sein kann oder auch nicht [84]. Meistens sind es Zwischen- oder Nebenprodukte aus der Synthese oder Zersetzungsprodukte der jeweiligen Substanz.

Bei der entwickelten Reinheitsprüfung wurden als Verunreinigungen drei Substanzen aus der ersten Synthese (siehe Kapitel 3.1.1) sowie eine weitere aus einer anderen Synthese (siehe Kapitel 3.1.3) eingesetzt (Schema 44):

Das Edukt Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**), das Zwischenprodukt 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) und ein Nebenprodukt, das 6 α -Methoxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**19a**), welches bei der Dehydratisierung durch Reaktion des gebildeten Exemestans (**9**) mit dem Lösemittel Methanol in geringer Menge entsteht.



Schema 44: Verwandte Substanzen

Die potentielle Verunreinigung 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**) stammt aus der Synthese nach *Longo* und *Lombardi* [20]. Das Edukt **2** ist als Verunreinigung unwahrscheinlich, denn wenn es über die Stufen **23** und **VI** bis zu Verbindung **10**

mitgeschleppt würde, entstünde durch Bromierung und anschließende Debromierung letztendlich **16**, auf das geprüft wird.

Die Untersuchungen wurden mit folgendem System durchgeführt:

LiChrograph L-6200 Gradientenpumpe; LiChrograph L-4750 Dioden-Array-Detektor; LiChroCART Auto-fix; PC 486 DX; D 7000 DAD System Manager Software. Trennsäule: LiChroCart 125-4; LiChrospher 100 RP-18 (5 μm). Flussrate 1.000 ml / min. Mobile Phase (durch Ultraschall entgast): Acetonitril / Phosphat-Pufferlösung pH 4.5 (0,05 mol·l⁻¹) 1:1 (V / V), isokratische Elution, Säulenofen 35 °C.

Injektionsvolumen: 20.0 μl ; Detektion (DAD): 254 nm. Systemeignungstest: Symmetriefaktor 0.800 bis 1.500; Signal-Rausch-Verhältnis: S / N \geq 3.

Die vier in Frage kommenden Verunreinigungen wurden der Untersuchungslösung zugesetzt, die 25,0 mg Exemestan (**9**) in 10.0 ml mobiler Phase enthält, so dass man für eine Untersuchungslösung beispielhaft folgendes Chromatogramm erhält (Abbildung 30):

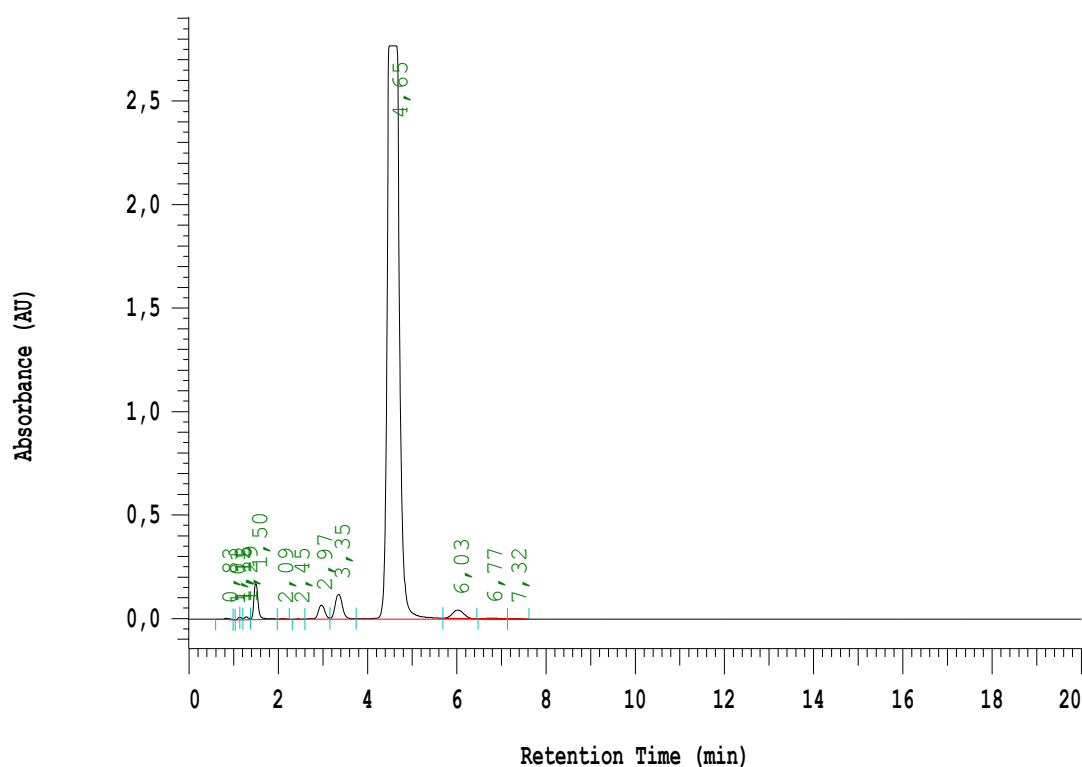


Abbildung 30: Chromatogramm Untersuchungslösung

16, **15b**, **19a** und **10** sind deutlich vom Hauptpeak getrennt. Die jeweiligen Bruttoretentionszeiten ergeben sich wie folgt:

Substanz	Bruttoretentionszeit [min]
15b	1.59
19a	2.97
16	3.35
9	4.65
10	6.03

Durch 1:100-Verdünnung der Untersuchungslösung erhält man die Referenzlösung b, die somit als externer Standard dient (Abbildung 31).

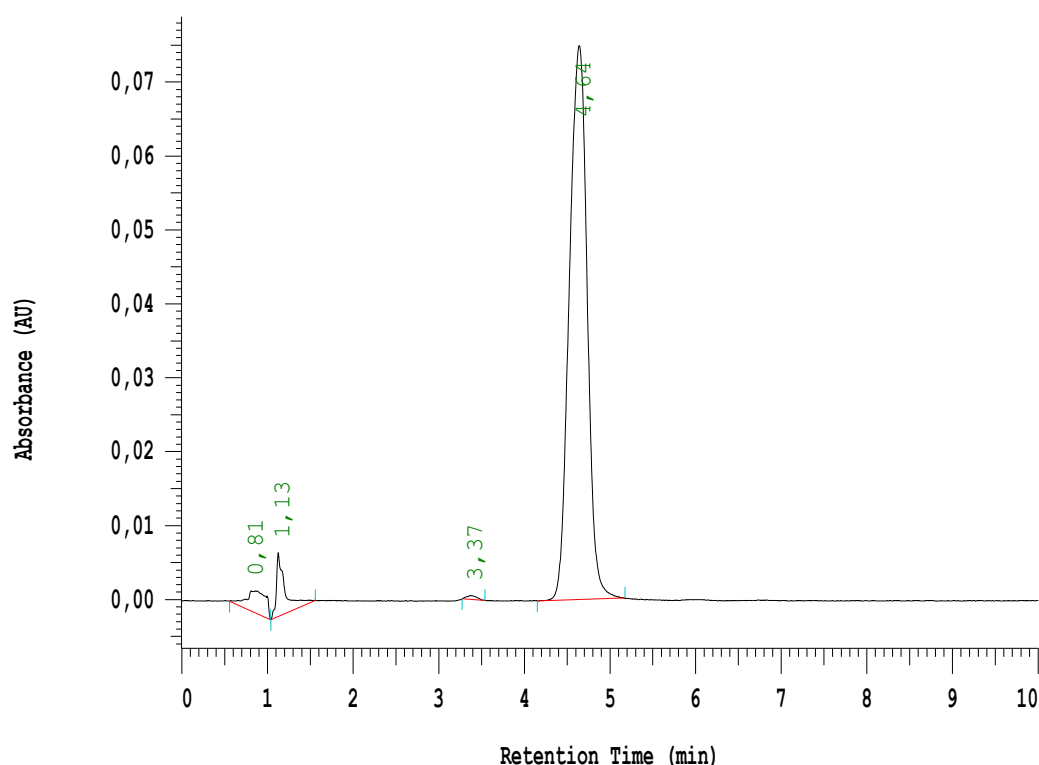


Abbildung 31: Chromatogramm Referenzlösung b

Mit der Fläche des Hauptpeaks der Referenzlösung b werden die einzelnen Verunreinigungen (jede Fläche nicht größer als die Hälfte) und die Summe aller Verunreinigungen (Gesamtfläche nicht größer als das 1.5fache) begrenzt, sowie die Grenze festgelegt, ab der Peaks nicht mehr berücksichtigt werden.

Referenzlösung a enthält neben Exemestan (**9**) Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) als CRS, da dieses die Verunreinigung darstellt, die am nächsten zum Exemestan eluiert wird (Abbildung 32). Es wird die Auflösung berechnet, um zu gewährleisten, dass alle Verunreinigungen vom Hauptpeak getrennt sind.

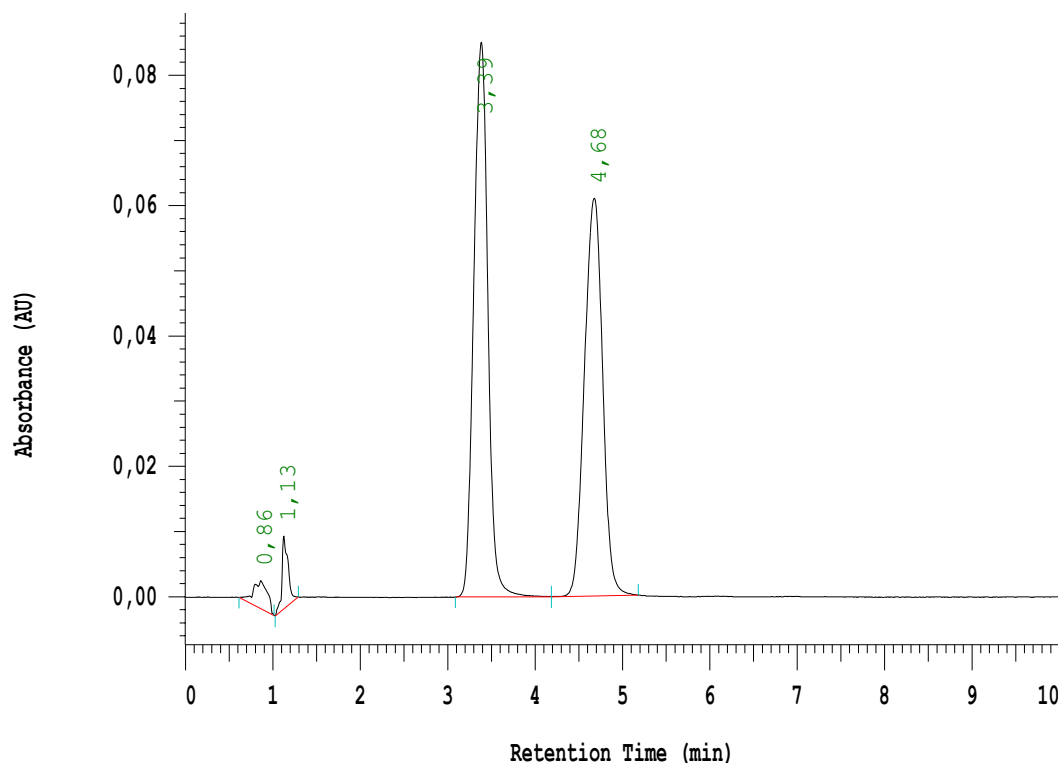


Abbildung 32: Chromatogramm Referenzlösung a

Gehaltsbestimmung

Für Exemestan (**9**) bietet sich die UVmetrische Gehaltsbestimmung an, da hier nur geringe Substanzmengen eingesetzt werden, die zudem zurück gewonnen werden können. Außerdem wird dieselbe Lösung gleichzeitig zur Identitätsprüfung genutzt, was Substanz und Zeit spart.

Handelsname

Aromasin® (Pfizer)

Pharmakologische Eigenschaften [85]

Pharmakodynamik

Exemestan (**9**) ist ein steroidaler Aromatasehemmer und wird bei fortgeschrittenem Mammakarzinom, nach oder während Tamoxifen-Behandlung eingesetzt. Es hemmt bei Frauen in der Postmenopause, die natürlich oder induziert sein kann, irreversibel das Enzym Aromatase, da es dem natürlichen Substrat Androstendion (**2**) gleicht. Dessen Umwandlung in Estron (**4**) bzw. die Umwandlung von Testosteron (**1**) in Estradiol (**3**) wird so unterbunden.

Nach der Menopause werden Östrogene hauptsächlich im peripheren Gewebe gebildet, aber auch die Tumorzellen selbst besitzen Aromataseaktivität. Durch die irreversible Hemmung sinkt der Östrogenspiegel signifikant, und östrogenabhängige Tumoren werden in ihrem Wachstum gehemmt.

Pharmakokinetik

Nach oraler Anwendung wird Exemestan (**9**) schnell und mit einer hohen Resorptionsquote aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach einer Einzeldosis von 25 mg werden nach 2 h maximale Plasmaspiegel von 18 ng/ml erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die relative Bioverfügbarkeit um 40%. Das Verteilungsvolumen beträgt 20000 l (nicht um die orale Bioverfügbarkeit korrigiert). Die Kinetik ist linear, und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 24 h. Die maximale Unterdrückung der Östrogen-Synthese wird nach 7 Tagen erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 90% und ist konzentrationsunabhängig. Exemestan (**9**) und seine Metaboliten binden nicht an rote Blutkörperchen. An der Metabolisierung ist das CYP3A4-Isoenzym beteiligt, das die Methylengruppe in Position 6 oxidiert, und die Aldoreduktase, die das Keton in Position 17 reduziert. Die Metaboliten zeigen keine oder nur eine geringe Aromatasehemmung im Vergleich zur Muttersubstanz. Nach Konjugation werden sie ausgeschieden; die Clearance von Exemestan (**9**) beträgt 517 l/h (Annahme: Bioverfügbarkeit 100%). Innerhalb einer Woche wird Exemestan (**9**) zu gleichen Teilen über den Fäzes und den Urin ausgeschieden (jeweils 42%).

Indikationen

Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlich oder künstlich induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung.

Dosierung

25 mg, einmal täglich, vorzugsweise nach einer Mahlzeit. Die Behandlung sollte so lange erfolgen, bis eine Progression der Tumorerkrankung ersichtlich ist.

Nebenwirkungen

Häufig (> 10%): Hitzewallungen, Übelkeit, Rückgang der Lymphozyten; gelegentlich (> 1%): Müdigkeit, vermehrtes Schwitzen, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Hautausschlag, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit,

Erbrechen, Depressionen, Alopezie, periphere Ödeme, Obstipation, Dyspepsie, Anstieg der Leberenzyme; selten (< 1%): Myalgie, allergische Reaktionen.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe; prämenopausale, schwangere oder stillende Frauen; Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren; östrogenhaltige Arzneimittel (da diese die pharmakologische Wirkung von Exemestan (9) aufheben).

Interaktionen

Exemestan (9) darf nur mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die durch CYP3A4 metabolisiert werden und ein enges therapeutisches Fenster besitzen.

5 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit werden verschiedene Synthesewege zur Darstellung von Exemestan (**9**), das für die weiteren Reaktionen als Edukt benötigt wird, vorgestellt. Dabei wird in geringer Ausbeute die gelbe Verbindung **18** isoliert. Den endgültigen Strukturbeweis liefert eine Röntgenkristallstrukturanalyse, die offenbart, dass völlig unerwartet Aromatisierung des Ringes A unter Abspaltung der 19-Methylgruppe eingetreten ist (Abbildung 33).

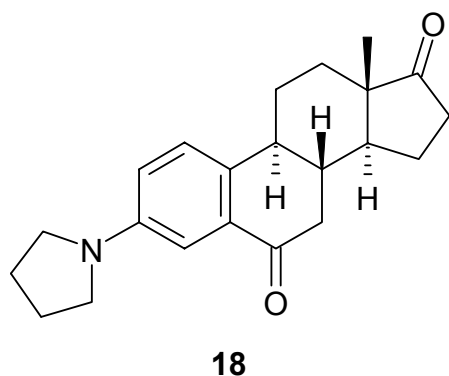


Abbildung 33: Aromatisierungsprodukt 18

Für die Bildung von **18** wird ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen sowie eine Bindungsstudie am Estrogenrezeptor vorgestellt.

Ein weiteres Nebenprodukt bei der Darstellung von Exemestan, das 6 α -Methoxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**19a**), wird isoliert und dessen Struktur aufgeklärt (Abbildung 34).

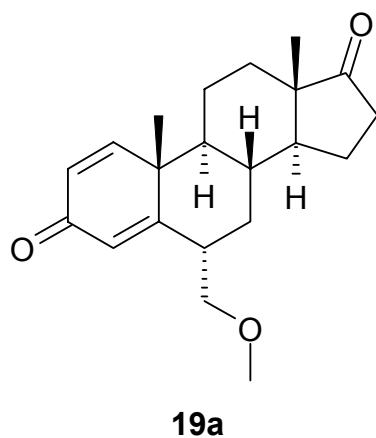


Abbildung 34: 19a: Nebenprodukt bei der Darstellung von Exemestan

Den Hauptteil der Arbeit bilden die Derivatisierungsreaktionen von Exemestan (**9**), wobei neben der Darstellung neuer Aromatasehemmstoffe auch immer die Reaktivität des kreuzkonjugierten, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Systems charakterisiert wird. Aus diesem Grund werden die analogen 1,2-Dihydroverbindungen hergestellt, bei denen keine Kreuzkonjugation vorhanden ist. Damit ist ein Vergleich der beiden Verbindungsklassen möglich.

Exemestan (**9**) wie auch 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**) werden in einer *Michael*-Reaktion mit Nitromethan zu den entsprechenden Nitroverbindungen **11a** und **32a** umgesetzt (Schema 45). Dabei fällt auf, dass Exemestan (**9**) wesentlich reaktionsträger ist als das 1,2-Dihydro-Analogon **10**.

Die Röntgenkristallstrukturanalyse von Exemestan (**9**) zeigt, dass Ring A durch die beiden Doppelbindungen nahezu planar ist und die semicyclische Doppelbindung von der Ebene abweicht, die C-4, C-5 und C-6 bilden. Eine optimale Konjugation ist demnach offensichtlich nicht gegeben.

Bei der Synthese von **32a** wird als Nebenprodukt in geringer Menge **33** isoliert (Abbildung 35).

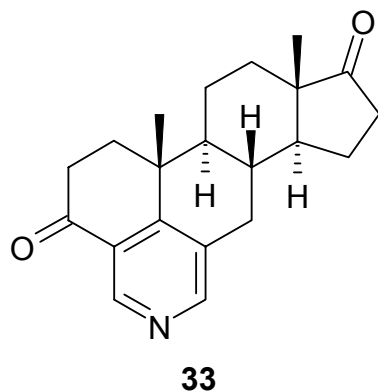
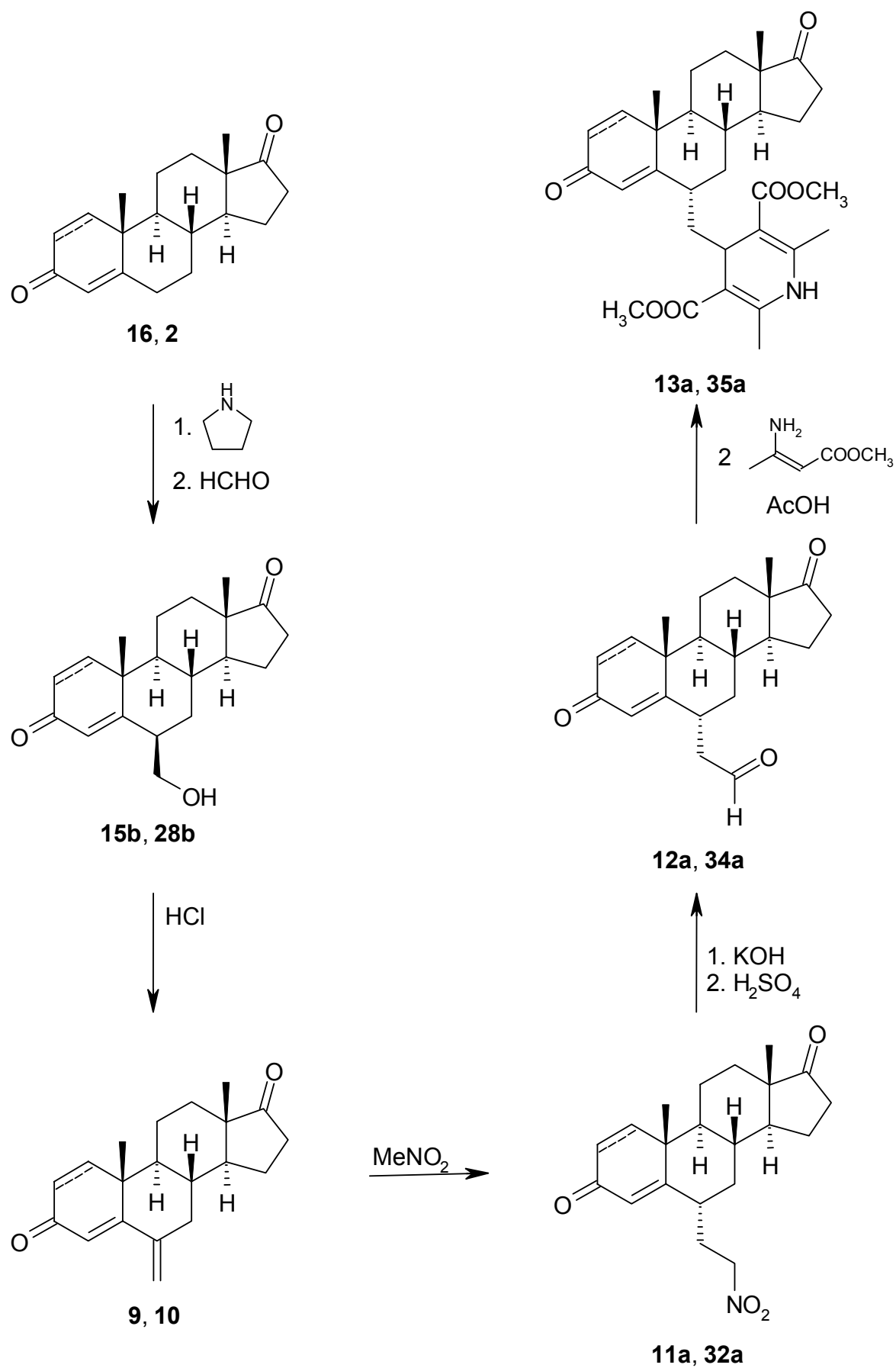


Abbildung 35: 33: Nebenprodukt bei der Darstellung von 32a

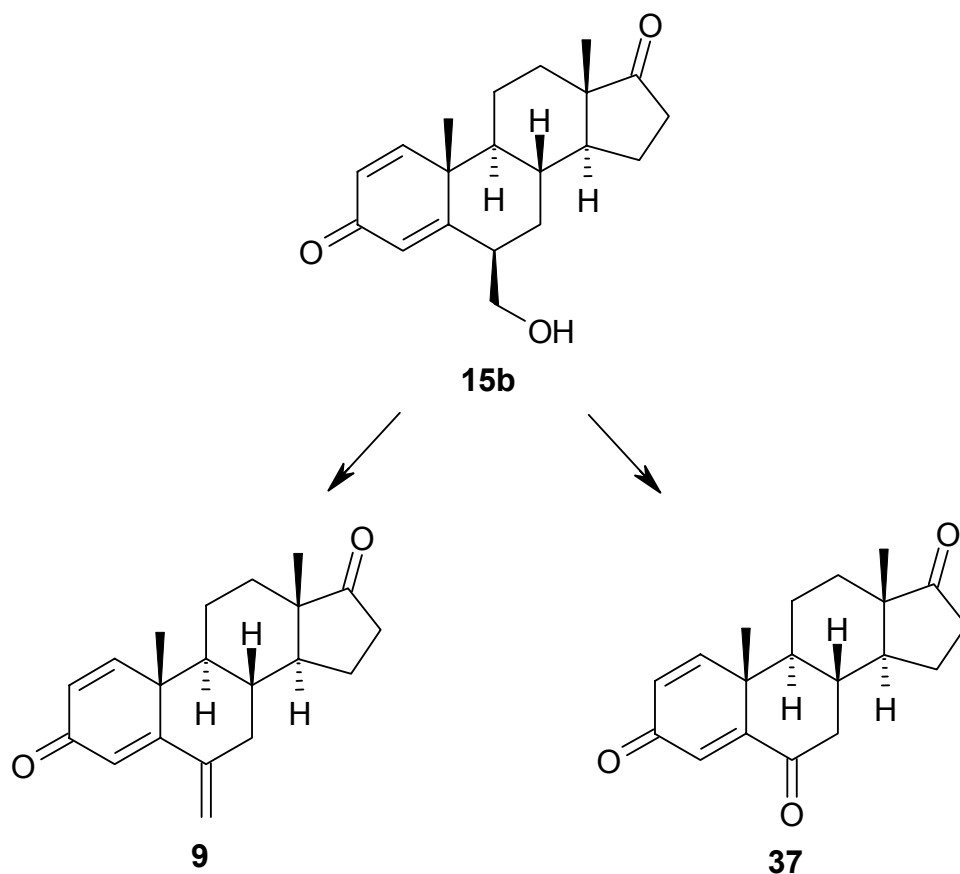
Die beiden Nitroverbindungen **11a** und **32a** werden in einer *Nef*-Reaktion zu den Aldehyden **12a** und **34a** umgesetzt (Schema 45). Hier fallen keine Unterschiede hinsichtlich der Reaktivität auf.



Schema 45: Übersicht über die Darstellung der Dihydropyridine 13a und 35a

Die beiden Aldehyde **12a** und **34a** werden nach *Hantzsch* zu den Dihydropyridinderivaten **13a** und **35a** umgesetzt (Schema 45), die ausführlich charakterisiert werden: **13a** durch zweidimensionale NMR-Spektren, **35a** durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse, die die Konnektivität und relativen Konfigurationen sichert. Von beiden Substanzen werden die Halbstufenpotentiale durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) ermittelt.

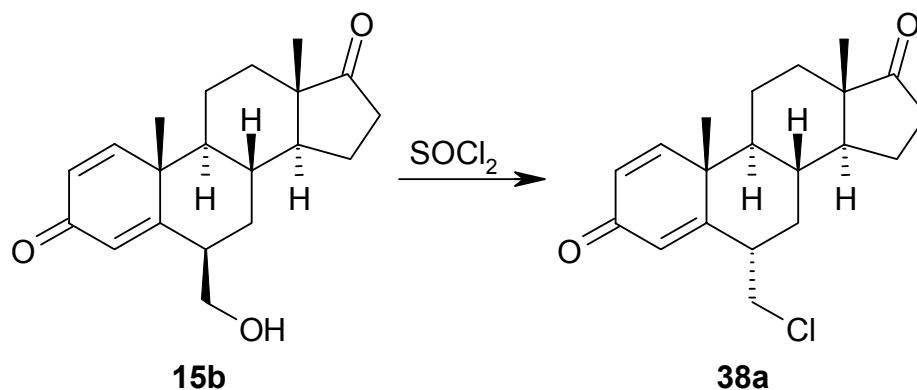
Es wurden weitere Versuche unternommen, Aldehyde als Edukte für die *Hantzsch*-Dihydropyridinsynthese darzustellen. 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) lieferte bei Oxidationsreaktionen entweder das Dehydratisierungsprodukt Exemestan (**9**) oder die 6-Oxoverbindung **37** (Schema 46).



Schema 46: Oxidationsreaktionen mit 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (15b**)**

Bei Umsetzung von 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) mit Thionylchlorid wurde 6 α -Chlormethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**38a**) isoliert (Schema 47). Bei dieser Reaktion findet an C-6 Konfigurationsumkehr statt. Von **38a**

wurde eine Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt, die diese Struktur eindeutig belegt.



Schema 47: 38a aus 15 b: Konfigurationsumkehr an C-6

Exemestan wird schließlich durch einen Entwurf für eine Arzneibuch-Monographie sowie den zugehörigen Kommentar charakterisiert.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Mikrowelle:

CEM Fokussierte Mikrowellen™ Synthese System, Typ Discover; ChemDriver™ Application Software Program

Software:

Word XP (Fa. Microsoft); EndNote 7.0 (Fa. Thomson ISI ResearchSoft), MDL ISIS™/Draw 2.5 (Fa. MDL Information Systems)

Simulationen:

MestRe-C 2.3a, Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela; ACDLabs 7.00 Release, Product Version 7.05 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, Canada)

Schmelzpunkte:

Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert

Elementaranalysen:

C-H-N-O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba und CE Instruments FlashEA® 1112 Elemental Analyzer, Fa. Thermo Quest

IR-Spektren (FT-IR):

ATI Mattson Genesis Series FT-IR-Spektrometer

UV/VIS-Spektren (UV):

Philips PU 8730 und Analytik Jena Specord 200 UV/VIS-Spektrometer

Spezifische Drehung:

Polarimeter Perkin Elmer 241

(1) 0.1%ige Lösung in CH₂Cl₂

(2) 0.1%ige Lösung in Dioxan

Massenspektrometrie (MS):

Finnigan-MAT 8430, Finnigan-MAT 8400-MSS I und Finnigan-MAT 90 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig)

Elektronenstoßionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV

Chemische Ionisation (CI)-MS: Reaktandgas NH_3

Elektrospray Ionisation (ESI)-MS

Kernresonanzspektren (NMR):

^1H -NMR (400.13 MHz)- und ^{13}C -NMR (100.61 MHz):

Bruker AM 400 und Bruker Avance DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der NOE- und DEPT-Messungen, ^{13}C , ^1H -COSY-, HSQC- und ^{13}C , ^1H -COLOC-, HMBC-Spektren)

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben. Für die Multiplizität der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, m = Multiplett, m~d = dublettähnliches Multiplett, m~t = triplettähnliches Multiplett, m_c = Zentrum eines symmetrischen Multipletts

Analytische Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC):

LiChrograph[®] L-6200 Gradientenpumpe, LiChrograph[®] L-4750 Dioden-Array-Detektor, LiChroCART[®] Auto-fix, PC 486 DX, D 7000 DAD System Manager Software

Trennsäule: LiChroCart[®] 125-4, LiChrospher[®] 100 RP-18 (5 μm)

Vorsäule: LiChroCart[®] 4-4, Select B

Flussrate: 1.000 ml/min, isokratische Elution.

Mobile Phasen:

(1) MeCN / H_2O (50:50)

(2) MeCN / H_2O (40:60)

(3) MeCN / H_2O (30:70)

(3) MeCN / Phosphat-Pufferlösung pH 4.5 (0.05 mol/l) (50:50)

Injektionsvolumen: 20.0 μl

Detektion (DAD): 254 nm.

Nettoretentionszeit (t_s) in min, Totzeit des Systems ermittelt mit Thioharnstoff

Flash-Chromatographie (FC):

Kieselgel 60 (Fa. Merck), Eluenten siehe jeweilige Substanzbeschreibung

Dünnschicht-Chromatographie (DC):

DC-Platten: Polygram[®] SIL G/UV254-Fertigfolien für die DC, 40 X 80 mm (Macherey-Nagel)

Differential-Puls-Voltammetrie:

Anodische Oxidation

Messgeräte: Polarecord E 506, Titriergefäß EA 875-20

Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628-10, 4 mm Scheibendurchmesser, 1500 U/min

Bezugselektrode: Gesättigte Kalomelelektrode (GKE) EA 404

Hilfselektrode: Platindrahtelektrode EA 285

(alle Geräte Fa. Metrohm),

Pulsamplitude (ΔE): -100 mV

Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_P), Berechnung des Halbstufenpotentials nach $E_{1/2} = E_P + \Delta E/2$

Leitelektrolyt: 0.05 mmol/l LiClO_4 / MeCN

Probenvorbereitung: Konzentration ca. 0.5 mmol/l LiClO_4 -Lösung

Röntgenstrukturanalysen:

Datensammlung: Die Kristalle wurden in Inertöl auf Glasfäden montiert, in den Kaltgasstrom des Diffraktometers gebracht (Bruker SMART 1000 CCD) und mit monochromatisierter Mo-K α -Strahlung gemessen.

Strukturlösung: direkte Methoden

Strukturverfeinerung und weitere numerische Einzelheiten: siehe Kapitel 6.4 Röntgenographische Daten

Die Einkristalle wurden entweder durch Flüssigdiffusion aus Dichlormethan / Cyclohexan oder Umkristallisation aus Cyclohexan / Me_2CO gewonnen.

6.2 Danksagungen

Den Mitarbeiterinnen der Analytischen Abteilung des Institutes für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig, Frau *B. Babic*, Frau *S. Meyer*, Frau *P. Reich* und Frau *H. Heil*, gilt mein Dank für die Anfertigung der FT-IR- und UV-Spektren sowie der Elementaranalysen, für die Bestimmung der optischen Drehung, die HPLC-Bestimmungen und die Probenvorbereitung für die NMR-Experimente.

Ich danke Frau *P. Holba-Schulz*, NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig, für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie Herrn *Dr. U. Papke* und Frau *D. Döring*, Massenspektrometrie-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig, für die Anfertigung der Massenspektren.

Herrn *Prof. Dr. P. G. Jones*, Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU Braunschweig, danke ich für die Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen.

Bei Herrn *Dr. G. Schubert*, Fa. Jenapharm, möchte ich mich ganz herzlich für seine Unterstützung bedanken.

Herrn *Dr. L. Preu* gilt mein Dank für die NMR-Simulation.

Den Herren *S. Basu*, *K. Hartmann*, *M. Söchtig*, *J. Reinhold*, *E. Hinz* und *F. Roes* danke ich für die Versorgung mit Chemikalien und Glasgeräten sowie deren technische Unterstützung.

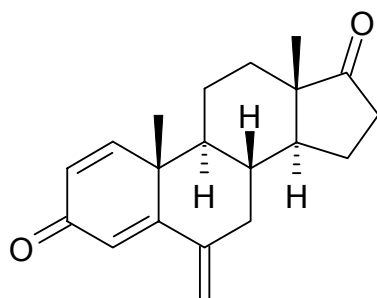
Bei Frau *K. Breidenstein* und Frau *D. Grimm* möchte ich mich für die zuverlässige und engagierte Arbeit bedanken.

Gedankt sei auch den wissenschaftlichen Hilfskräften *B. Berger*, *C. Arndt*, *Y. Scheibe*, *K. Kliegl*, *A. Großgebauer* und *N. Tolle*, die mich tatkräftig unterstützt und zu einem sehr angenehmen Arbeitsklima in meinem Labor beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn *Dr. M. Lorke*, Frau *M. Isedor*, Frau *S. Lucka* und den weiteren Kolleginnen des 5. Semesters für die freundschaftlich kollegiale Zusammenarbeit im Praktikum „Arzneistoffanalytik unter besonderer Berücksichtigung der Arzneibücher und der entsprechenden Normen für Medizinprodukte“.

6.3 Beschreibung der Substanzen

Abkürzungen für Substituenten: 6 α = **a**, 6 β = **b**.

6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion (9) = Exemestan

0.31 g (1 mmol) 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) werden in 30 ml Methanol gelöst und dann 0.6 ml konz. HCl zugesetzt. Nach 24 h Rühren bei RT wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert und i. Vak. eingengt. Nach Zugabe von H₂O wird viermal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit H₂O und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 2:1) unterzogen. Die Substanz wird als erste Fraktion eluiert.

Ausbeute: 0.18 g (60%)

Mit MnO₂:

0.31 g (1 mmol) 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) werden in 70 ml Toluol gelöst und dann 0.68 g (7.8 mmol) MnO₂ (akt.) zugesetzt. Der Ansatz wird 8 h am Wasserabscheider erhitzt, heiß filtriert und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 2:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.02 g (7%)

Mit HBr:

0.63 g (2 mmol) 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) werden in 3 ml DMSO gelöst und dann 0.03 ml HBr (48%) zugesetzt. Der Ansatz wird 10 h auf 100 °C erhitzt. Dann werden 10 ml Na₂CO₃-Lösung zugesetzt, und es wird viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 2:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.09 g (16%)

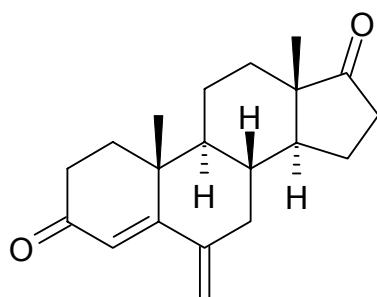
Farblose Kristalle, Schmp. 193 °C (Me₂CO / Cyclohexan), 192 – 195 °C [11]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.94 (s, 3 H, 18-H), 1.17 (s, 3 H, 19-H), 1.33 (m, 1 H, 12-H $\underline{\text{H}}$), 1.35 (m, 1 H, 9-H), 1.36 (m, 1 H, 14-H), 1.65 (m, 3 H, 11-H $\underline{\text{H}}$, 11-H $\underline{\text{H}}$, 15-H $\underline{\text{H}}$), 1.88 (m, 1 H, 15-H $\underline{\text{H}}$), 1.90 (m, 1 H, 12-H $\underline{\text{H}}$), 1.93 (m, 1 H, 8-H), 1.94 (m, 1 H, 7-H $\underline{\text{H}}$), 2.14 (m, 1 H, 16-H $\underline{\text{H}}$), 2.49 (m, 1 H, 16-H $\underline{\text{H}}$), 2.63 (m, 1 H, 7-H $\underline{\text{H}}$), 5.00 (m ~ t, 1 H, 6 =CH $\underline{\text{H}}$), 5.07 (m ~ t, 1 H, 6 =CH $\underline{\text{H}}$), 6.17 (d, 4J = 1.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.26 (dd, 3J = 10.2 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.07 (d, 3J = 10.2 Hz, 1 H, 1-H).

NOE-Differenzspektrum: Gesättigte ^1H -Signale (verstärkte ^1H -Signale) = 5.00 (6 =CH $\underline{\text{H}}$, 7-H), 5.07 (6 =CH $\underline{\text{H}}$, 4-H).

Atom-Art	δ (ppm)	DEPT	HSQC	HMBC
C-17	219.54	-		12-H $\underline{\text{H}}$, 14-H, 15-H $\underline{\text{H}}$, 18-H ₃
C-3	186.29	-		1-H
C-5	167.16	-		1-H, 7-H $\underline{\text{H}}$, 9-H
C-1	153.96	pos.		19-H
C-6	145.25	-		4-H, 8-H
C-2	127.80	pos.	2-H	4-H
C-4	122.76	pos.	4-H	2-H
6 =CH ₂	112.42	neg.	6-H $\underline{\text{H}}$, 6-H $\underline{\text{H}}$	7-H $\underline{\text{H}}$
C-14	50.76	pos.	14-H	7-H $\underline{\text{H}}$, 9-H, 16 α -H, 16 β -H, 18-H ₃
C-9	49.89	pos.	9-H	1-H, 7 α -H, 7 β -H, 12 α -H, 12 β -H, 14-H, 19-H ₃
C-13	47.60	-		11 α -H, 11 β -H, 15 α -H, 15 β -H, 16 α -H, 16 β -H, 18-H ₃
C-10	43.60	-		1-H, 2-H, 4-H, 8-H, 11 α -H, 11 β -H, 19-H ₃
C-7	39.22	neg.	7 α -H, 7 β -H	9-H, 14-H
C-16	35.60	neg.	16 α -H, 16 β -H	14-H
C-8	35.29	pos.	8-H	11 α -H, 11 β -H, 15 α -H, 15 β -H
C-12	31.11	neg.	12 α -H, 12 β -H	9-H, 14-H, 18-H ₃
C-15	22.07	neg.	15 α -H, 15 β -H	8-H
C-11	21.79	neg.	11 α -H, 11 β -H	8-H

C-19	19.67	pos.	19-H ₃	1-H, 9-H
C-18	13.78	pos.	18-H ₃	12-H _H , 14-H

Tabelle 2: Zuordnung der C- und H-Atome durch HSQC und HMBC (CDCl₃)**MS (EI):** m/z (%) = 296 [M]⁺⁺ (10), 281 [M – CH₃]⁺⁺ (8), 148 (100)**IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1732 (17-C=O), 1657 (3-C=O), 1620 (C=C)**Spezifische Drehung (2):** $[\alpha]_D^{20} = +266.0$, $\alpha_D = +282.1$ [15,20]**UV (EtOH 96 %):** λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.15), Schulter 273, 247 nm (4.14) [15,20]**HPLC (4):** t_s = 3.82 min (98.5%)**C₂₀H₂₄O₂** (296.40)**6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (10)**

0.95 g (3 mmol) 6 β -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**28b**) werden in 100 ml Dioxan gelöst und mit 2.0 ml konz. HCl versetzt. Unter N₂ wird 5 h lang bei RT gerührt. Dann wird mit festem Na₂CO₃ neutralisiert, das Dioxan i. Vak. entfernt, Wasser zugegeben und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit H₂O und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 2:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.15 g (17%)

Farblose Kristalle, Schmp. 160 °C, 163 – 165 °C [60]

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.92 (s, 3 H, 18-H₃), 1.12 (s, 3 H, 19-H₃), 1.14 – 1.66 (m, 5 H, CH, CH₂), 1.70 – 2.17 (m, 8 H, CH, CH₂), 2.37 – 2.60 (m, 4 H, CH, CH₂), 4.99 (m ~ t, 1 H, 6 =CHH), 5.10 (m ~ t, 1 H, 6 =CHH), 5.93 (d, J = 0.6 Hz, 1 H, 4-H).

NOE-Differenzspektrum: Gesättigte ^1H -Signale (verstärkte ^1H -Signale) = 4.99 (6 =CHH, 7-H), 5.10 (6 =CHH, 4-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.67 (C-18), 17.11 (C-19), 20.34 (CH_2), 21.68 (CH_2), 31.18 (CH_2), 33.76 (CH_2), 35.10 (CH_2), 35.18 (CH), 35.70 (CH_2), 38.77 (CH_2), 39.09 (C), 47.50 (C), 51.11 (CH), 52.53 (CH), 114.54 ($=\text{CH}_2$), 121.94 (C-4), 145.37 (C-6), 168.31 (C-5), 199.57 (C-3), 219.02 (C-17).

MS (EI): m/z (%) = 298 $[\text{M}]^{+*}$ (100), 283 $[\text{M} - \text{CH}_3]^{+*}$ (15)

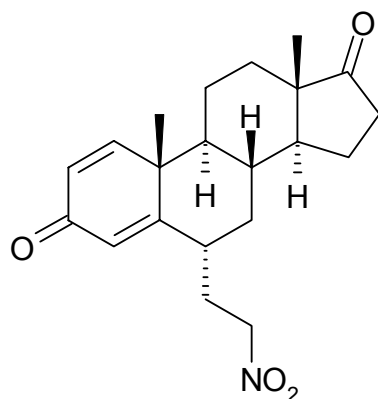
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1736 (17-C=O), 1675 (3-C=O), 1626 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 261 nm (4.03), 261 nm (4.05) [60]

HPLC (4): t_s = 5.35 min (97.8%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (298.42)

6 α -(2-Nitroethyl)-androsta-1,4-dien-3,17-dion (11a)



1,18 g (4 mmol) Exemestan (**9**) werden in 20 ml EtOH gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 0.96 g (16 mmol) Nitromethan und 0.46 g (20 mmol) Na in 250 ml EtOH zugetropft und 22 h unter N_2 zum Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösemittels i. Vak. wird der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit 10%iger H_2SO_4 angesäuert. Die wässrige Phase wird viermal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit H_2O und Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 3:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.45 g (32%)

Mikrowelle:

0.30 g (1 mmol) Exemestan (**9**) werden in 3 ml EtOH gelöst. Anschließend wird eine Suspension aus 0.24 g (4 mmol) Nitromethan und 0.12 g (5 mmol) Na in 5 ml EtOH zugegeben und in der MW 30 min lang bei 150 W auf 115 °C erhitzt (Druck: 275 psi). Nach Abkühlen wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit 10%iger H₂SO₄ angesäuert. Die wässrige Phase wird viermal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit H₂O und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 3:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.03 g (8%)

Gelbe Kristalle, Schmp. 191 °C (EtOH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (s, 3 H, 18-H₃), 1.07 (m, 1 H, CH), 1.27 (s, 3 H, 19-H₃), 1.57 – 1.74 (m, 4 H, CH, CH₂), 1.75 – 1.97 (m, 5 H, CH₂), 1.98 – 2.18 (m, 3 H, CH, CH₂), 2.38 – 2.57 (m, 3 H, CH, CH₂), 4.53 (m_c, 2 H, CH₂-NO₂), 6.05 (t, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 6.28 (dd, ³J = 10.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.08 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.78 (C-18), 18.65 (C-19), 21.80 (CH₂), 22.25 (CH₂), 28.91 (CH₂), 31.06 (CH₂), 35.10 (CH), 35.50 (CH₂), 35.93 (CH), 38.77 (CH₂), 43.85 (C), 47.64 (C), 50.06 (CH), 53.73 (CH), 73.21 (CH₂-NO₂), 121.37 (C-2), 127.19 (C-4), 156.13 (C-1), 168.03 (C-5), 185.51 (C-3), 219.35 (C-17).

MS (EI): m/z (%) = 357 [M]⁺ (29), 339 [M - H₂O]⁺ (10), 232 (100)

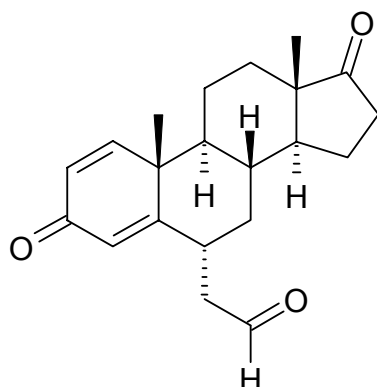
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1734 (17-C=O), 1660 (3-C=O), 1622 (C=C), 1554, 1377 (NO₂)

Spezifische Drehung (1**):** $[\alpha]_D^{20} = + 87.9$

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ε) = 243 nm (4.18)

HPLC (1**):** t_s = 3.02 min (99.1%)

C₂₁H₂₇NO₄ (357.44)

6 α -(2-Oxoethyl)-androsta-1,4-dien-3,17-dion (12a)

0.36 g (1 mmol) **11a** werden in 10 ml 0.5 M-methanolischer KOH gelöst. Nach 3 h Rühren bei RT wird der Ansatz langsam in eine eiskalte 3 M-H₂SO₄ eingetropft. Nach 4 h Rühren wird der Niederschlag abgesaugt, neutralgewaschen und über P₂O₅ getrocknet. Zur Erhöhung der Ausbeute wird die Mutterlauge viermal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit H₂O und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Dieser Rückstand sowie der Niederschlag werden einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 3:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.10 g (31%)

Farblose Kristalle, Schmp. 177 °C (EtOH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.96 (s, 3 H, 18-H₃), 1.01 – 1.15 (m, 1 H, CH), 1.33 (s, 3 H, 19-H₃), 1.56 – 1.75 (m, 4 H, CH, CH₂), 1.84 – 1.97 (m, 5 H, CH, CH₂), 2.03 – 2.12 (m, 2 H, CH, CH₂), 2.52 (m_c, 2 H, CH, CH₂), 2.87 (dd, ²J = 17.7 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1 H, CHH-CHO), 3.14 (m_c, 1 H, CHH-CHO), 5.96 (t, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 6.26 (dd, ³J = 10.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.07 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H, 1-H), 9.87 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.85 (C-18), 18.91 (C-19), 21.85 (CH₂), 22.24 (CH₂), 31.17 (CH₂), 33.39 (CH), 35.08 (CH), 35.57 (CH₂), 38.94 (CH₂), 43.94 (C), 45.84 (CH₂-CHO), 47.69 (C), 50.22 (CH), 53.35 (CH), 121.57 (C-2), 127.27 (C-4), 155.96 (C-1), 168.36 (C-5), 185.73 (C-3), 200.01 (CHO), 219.51 (C-17).

MS (EI): m/z (%) = 326 [M]⁺ (68), 311 [M – CH₃]⁺ (10), 91 (100)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (17-C=O), 1659 (3-C=O), 1720 (C=O, Aldehyd), 1620 (C=C)

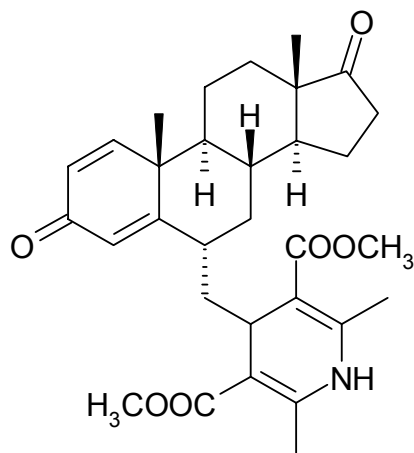
Spezifische Drehung (1): $[\alpha]_D^{20} = + 113.7$

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 243 nm (4.54)

HPLC (1): t_s = 1.90 min (98.3%)

C₂₁H₂₆O₃ (326.42)

Dimethyl-4-[(3,17-dioxoandrosta-1,4-dien-6 α -yl)methyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindicarboxylat (13a)



0.33 g (1 mmol) **12a** werden in 5 ml AcOH gelöst, mit 0.29 g (2.5 mmol) β -Aminocrotonsäuremethylester versetzt und 2 h unter N₂ bei RT gerührt. Nun lässt man den Ansatz weitere 20 h bei 60 °C rühren. Die abgekühlte Lösung wird mit H₂O verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit H₂O und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 3:1) unterzogen.

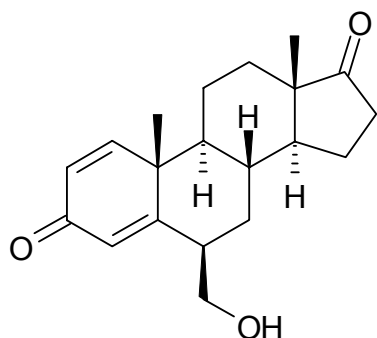
Ausbeute: 0.30 g (58%)

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 156 °C (Me₂CO / Cyclohexan)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.76 (m, 1 H, 7-H_H), 0.94 (s, 3 H, 18-H₃), 1.20 (s, 3 H, 19-H₃), 1.21 – 1.35 (m, 2 H, 6¹-H_H, 14-H), 1.59 – 1.99 (m, 6 H, 6¹-H_H, 8-H, 11-H_H, 11-H_H, 15-H_H, 15-H_H), 2.00 – 2.21 (m, 4 H, 16-H_H, 7-H_H, CH, CH₂), 2.31 (s, 3 H, 2' / 6' -CH₃), 2.33 (s, 3 H, 6' / 2'-CH₃), 2.37 – 2.54 (m, 3 H, 6-H, 16-H_H, CH, CH₂), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 4.05 (t, ³J = 6.9 Hz, 1 H, 4'-H), 6.14 (s, 1 H, NH), 6.24 (dd, ³J = 10.1 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.27 (m~t, 1 H, 4-H), 7.03 (d, ³J = 10.1 Hz, 1 H, 1-H).

Atom-Art	δ (ppm)	DEPT	HSQC	HMBC
C-17	219.84	-		18-H ₃
C-3	186.33	-		1-H
C-5	170.89	-		19-H ₃ , 1-H, 6 ¹ -HH
COOCH ₃	168.14	-		4'-H
C-1	156.19	neg.	1-H	19-H ₃
C-6' / C-2'	145.86	-		4'-H
C-2' / C-6'	145.36	-		4'-H
C-2	127.26	neg.	2-H	4-H
C-4	121.59	neg.	4-H	2-H
C-3' / C-5'	103.36	neg.		NH, 2'/6'-CH ₃ , 6 ¹ -HH, 6 ¹ -HH
C-5' / C-3'	102.95	neg.		NH, 2'/6'-CH ₃ , 6 ¹ -HH, 6 ¹ -HH
C-9	53.56	neg.		14-H
COOCH ₃	51.19	neg.	COOCH ₃	-
COOCH ₃	51.13	neg.	COOCH ₃	-
C-14	50.33	neg.	14-H	16-HH, 18-H
C-13	47.69	-		
C-10	43.78	-		2-H, 4-H
C-7	39.87	pos.	7-HH, 7-HH	
C-6 ¹	38.71	pos.	6 ¹ -HH, 6 ¹ -HH	
C-16	35.65	pos.	16-HH, 16-HH	
C-8	35.26	neg.	8-H	
C-6	34.42	neg.	6-H	4-H, 4'-H
C-12	31.22	pos.		18-H ₃
C-4'	30.26	neg.	4'-H	
C-15/11	22.34	pos.	15-HH, 15-HH, 11-HH, 11-HH	
C-11/15	22.01	pos.	11-HH, 11-HH, 15-HH, 15-HH	

2'-CH ₃ / 6'-CH ₃	19.56	neg.	2'/6'-CH ₃	NH
6'-CH ₃ / 2'-CH ₃	19.46	neg.	6'/2'-CH ₃	NH
C-19	18.64	neg.	19-H ₃	1-H
C-18	13.80	neg.	18-H ₃	14-H

Tabelle 3: Zuordnung der C- und H-Atome durch HSQC und HMBC (CDCl₃)**MS (ESI):** $m/z = 544$ $[M + Na]^+$ **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3334 (N-H), 1739 (17-C=O), 1696 (C=O, Ester), 1659 (3-C=O), 1616 (C=C)**Spezifische Drehung (1):** $[\alpha]_D^{20} = +145.0$ **UV (MeOH):** λ_{\max} (lg ϵ) = 235 nm (4.39), 343 (3.76)**HPLC (1):** $t_s = 4.46$ min (99.5%)**C₃₁H₃₉NO₆** (521.65)**6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (15b)**

2.84 g (10 mmol) Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) werden in 20 ml Pyrrolidin gelöst und unter N₂ 20 h unter Rückfluss erhitzt. Man engt i. Vak. bis zur Trockne ein, nimmt den öligen Rückstand mehrfach in Methanol auf und destilliert das Lösemittel i. Vak. ab. Nach letztmaliger Methanolzugabe wird langsam bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach Abkühlen im Kühlschrank werden die gelben Kristalle von 1 α ,3-Dipyrrolidinyl-androsta-3,5-dien-17-on (**14**) abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Diese werden umgehend in einem Gemisch aus 80 ml Benzol und 160 ml abs. EtOH gelöst und nach Zugabe von 2.0 ml 35%iger wässriger

Formaldehydlösung 5 h unter N₂ bei RT gerührt. Dann wird der Ansatz i. Vak. zur Trockne eingengt, mit CH₂Cl₂ aufgenommen, viermal mit 10%iger H₂SO₄ und einmal mit H₂O ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 1:1) unterzogen.

Ausbeute: 1.10 g (35%)

Farblose Kristalle, Schmp. 189 °C, 193 – 196 °C [10]

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.89 (s, 3 H, 18-H₃), 1.03 – 1.09 (m, 1 H, 9-H), 1.20 (s, 3 H, 19-H₃), 1.15 – 1.31 (m, 3 H, 7-H_{HH}, 12-H_{HH}, 14-H), 1.49 – 1.76 (m, 3 H, 8-H, 11-H_{HH}, 15-H_{HH}), 1.81 – 2.06 (m, 5 H, 7-H_{HH}, 11-H_{HH}, 12-H_{HH}, 15-H_{HH}, 16-H_{HH}), 2.43 (dd, ²J = 19.0 Hz, ³J = 8.7 Hz, 1 H, 16-H_{HH}), 2.71 (dd, ³J = 6.8 Hz, ³J = 13.8 Hz, 1 H, 6-H), 3.63 (m_c, 2 H, CH₂-OH), 4.77 (t, ³J = 5.6 Hz, 1 H, CH₂-OH), 6.02 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.08 (dd, ³J = 10.1 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.17 (d, ³J = 10.1 Hz, 1 H, 1-H).

Atom-Art	δ (ppm)	DEPT	HSQC	HMBC
C-17	219.25	-		12-H _{HH} , 14-H, 15α-, 15β-H, 18-H
C-3	184.91	-		1-H
C-5	168.31	-		1-H, 7α-H, 7β-H, 9-H
C-1	156.88	pos.		19-H
C-4	126.43	pos.		2-H, 6-H
C-2	125.96	pos.	2-H	4-H
CH ₂ -OH	62.89	neg.	CH ₂ -OH	7α-H, 7β-H, CH ₂ -OH
C-9	50.67	pos.	9-H	1-H, 7-H _{HH} , 12α-H, 14-H, 19-H ₃
C-14	49.81	pos.	14-H	7α-H, 7β-H, 9-H, 16α-H, 16β-H, 18-H ₃
C-6	48.20	pos.	6-H	4-H, 8-H, CH ₂ -OH
C-13	47.04	-		11α-H, 11β-H, 15α-H, 15β-H, 16α-H, 16β-H
C-10	43.07	-		2-H, 4-H, 6-H, 8-H, 11α-H, 11β-H
C-16	35.22	neg.	16α-H, 16β-H	14-H

C-7	31.97	neg.	7 α -H, 7 β -H	CH ₂ -OH, 9-H, 14-H
C-12	30.95	pos.	12 α -H, 12 β -H	11 α -H, 11 β -H, 15 α -H, 15 β -H
C-8	30.23	pos.	8-H	9-H, 14-H, 18-H
C-11	21.51	neg.	11 α -H, 11 β -H	8-H
C-15	21.09	neg.	15 α -H, 15 β -H	8-H
C-19	19.56	pos.	19-H ₃	1-H, 9-H
C-18	13.57	pos.	18-H ₃	12-H ₂ , 14-H

Tabelle 4: Zuordnung der C- und H-Atome durch HSQC und HMBC ([D₆]DMSO)

¹H-NMR (CDCl₃): 0.96 (s, 3 H, 18-H₃), 1.27 (s, 3 H, 19-H₃), 3.86 (m~d, 2 H, CH₂-OH), 6.21 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 7.05 (d, ³J = 10.5 Hz, 1 H, 1-H).

MS (EI): m/z (%) = 314 [M]⁺⁺ (18), 134 (100)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1730 (17-C=O), 1661 (3-C=O), 1610 (C=C)

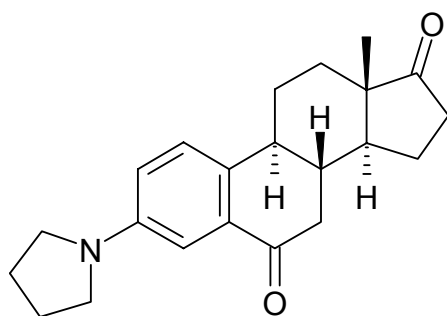
Spezifische Drehung (1): $[\alpha]_D^{20} = +90.1$, $\alpha_D = +93$ [15,20,67]

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 243 nm (4.18)

HPLC (3): t_s = 3.29 min (99.7%)

C₂₀H₂₆O₃ (314.42)

3-Pyrrolidiny-estra-1,3,5(10)-trien-6,17-dion (18)



1.14 g (4 mmol) Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) werden in 25 ml Toluol gelöst, dann 3 ml (36 mmol) Pyrrolidin und eine kat. Menge *p*-TosOH zugegeben. Es wird 15 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösemittels i. Vak. wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, sechsmal mit ges. NaHCO₃-

Lsg., zweimal mit Wasser ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Petroläther / EtOAc 3:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.03 g (2%)

Gelbe Kristalle, Schmp. 255 °C (CH_2Cl_2 / Cyclohexan)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.91 (s, 3 H, 18- H_3), 1.64 (m, 2 H, 8-H, 12 α -H), 2.02 (m, 8 H, 12 β -H, 14-H, 15- H_2 , N- CH_2 - CH_2), 2.29 (dd, $^2J = 16.7$ Hz, $^3J = 13.3$ Hz, 1 H, 7 α -H), 2.50 (m, 5 H, 9-H, 11- H_2 , 16- H_2), 2.84 (dd, $^2J = 16.7$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1 H, 7 β -H), 3.32 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 4 H, N- CH_2), 6.79 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1 H, 2-H), 7.23 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 7.27 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.67 (C-18), 21.33 (C-15), 25.25 (C-11), 25.44 (N- CH_2 - CH_2), 31.23 (C-12), 35.69 (C-16), 39.68 (C-14), 42.82 (C-9), 43.46 (C-7), 47.73 (C-13), 47.77 (N- CH_2 - CH_2), 50.18 (C-8), 109.06 (C-4), 117.53 (C-2), 125.94 (C-1), 132.66 (C-5), 133.28 (C-10), 146.58 (C-3), 198.23 (C-6), 220.00 (C-17).

Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert!

MS (EI): m/z (%) = 337 $[\text{M}]^{+}$ (100)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1735 (17-C=O), 1677 (6-C=O)

Spezifische Drehung (1): $[\alpha]_D^{20} = +143.6$

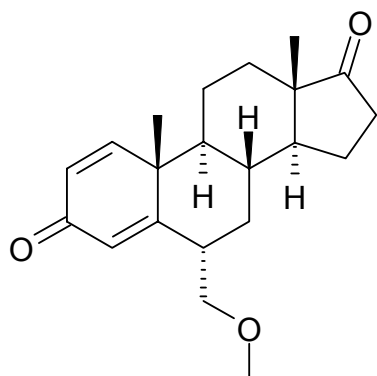
UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4.42), 393 nm (3.33)

Fluorimetrie (CH_2Cl_2 / Anregungswellenlänge 278 nm): $\lambda_{\text{max}} = 483$ nm

HPLC (1): $t_s = 14.79$ min (99.7%)

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (337.46)

6 α -Methoxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (19a)



Darstellung siehe Exemestan (**9**) (erste Vorschrift). Die Substanz wird als zweite Fraktion eluiert.

Ausbeute: 0.03 g (8%)

Farblose Kristalle, Schmp. 142 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.94 (s, 3 H, 18- H_3), 1.07 – 1.17 (m, 1 H, CH), 1.28 (s, 3 H, 19- H_3), 1.56 – 1.73 (m, 3 H, CH, CH_2), 1.83 – 2.22 (m, 7 H, CH_2), 2.35 – 2.55 (m, 1 H, CH, CH_2), 2.68 – 2.75 (m, 1 H, CH, CH_2), 3.40 (s, 3 H, OCH_3), 3.45 (dd, $^2\text{J} = 9.1$ Hz, $^3\text{J} = 6.4$ Hz, 1 H, CHH-OCH_3), 3.64 (dd, $^2\text{J} = 9.1$ Hz, $^3\text{J} = 5.6$ Hz, 1 H, CHH-OCH_3), 3.77 (m, 1 H, CH, CH_2), 6.02 (t, $^4\text{J} = 1.7$ Hz, 1 H, 4-H), 6.26 (dd, $^3\text{J} = 10.2$ Hz, $^4\text{J} = 1.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.05 (d, $^3\text{J} = 10.2$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 14.04 (C-18), 19.18 (C-19), 22.12 (CH_2), 22.44 (CH_2), 31.41 (CH_2), 34.99 (CH), 35.83 (CH_2), 36.27 (CH_2), 39.33 (CH), 43.75 (C), 47.88 (C), 50.89 (CH), 53.32 (CH), 59.33 (CH), 73.83 ($\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 122.11 (C-2), 127.49 (C-4), 156.02 (C-1), 167.88 (C-5), 186.10 (C-3), 219.94 (C-17).

MS (EI): m/z (%) = 328 [M] $^{+}$ (68), 296 [$\text{M} - \text{MeOH}$] $^{+}$ (100)

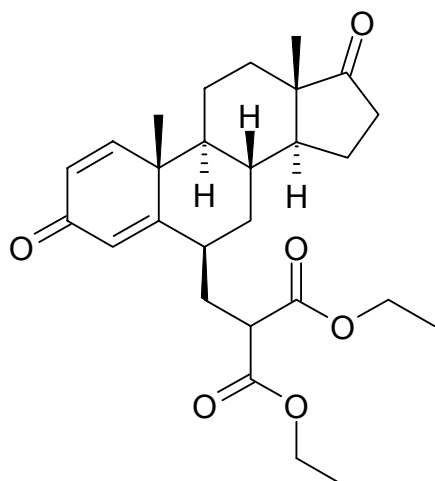
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1732 (17-C=O), 1663 (3-C=O), 1625 (C=C)

Spezifische Drehung (1**):** $[\alpha]_D^{20} = + 105.3$

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 237 nm (4.01)

HPLC (1**):** t_s = 2.69 min (97.6%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (328.45)

Diethyl-2-(3,17-dioxoandrosta-1,4-dien-6 β -yl)-malonat (27b)

0.092 g (4 mmol) Na werden in 15 ml EtOH gelöst und nacheinander mit 0.30 g (1 mmol) Exemestan (**9**) und 0.64 g (4 mmol) Malonsäurediethylester versetzt. Die Lösung wird 7 h unter N₂ zum Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösemittels i. Vak. wird der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit 6 M-HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird viermal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit H₂O und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Petroläther / EtOAc 1:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.03 g (6%)

Gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.94 (s, 3 H, 18-H₃), 1.05 – 1.15 (m, 1 H, CH), 1.24 (s, 3 H, 19-H₃), 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 6 H, O-CH₂-CH₃), 1.57 – 1.74 (m, 3 H, CH, CH₂), 1.81 – 2.16 (m, 9 H, CH₂), 2.27 – 2.34 (m, 1 H, CH, CH₂), 2.44 – 2.51 (m, 2 H, CH₂), 3.51 (dd, ³J = 6.4 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 6²-H), 4.22 (q, ³J = 7.1 Hz, 4 H, O-CH₂-CH₃), 6.12 (s, 1 H, 4-H), 6.27 (dd, ³J = 10.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.08 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.74 (C-18), 13.98 (2 x O-CH₂-CH₃), 18.48 (C-19), 21.75 (CH₂), 22.25 (CH₂), 30.24 (CH₂), 31.05 (CH₂), 35.18 (CH), 35.47 (CH₂); 36.58 (CH), 39.19 (CH₂), 43.75 (C), 47.58 (C), 49.31 (CH), 50.07 (CH), 53.93 (CH), 61.49 (CH₂), 61.53 (CH₂), 121.30 (C-2), 127.17 (C-4), 156.19 (C-1), 168.81 (COOEt), 168.85 (COOEt), 169.27 (C-5), 185.66 (C-3), 219.41 (C-17).

MS (EI): m/z (%) = 456 [M]⁺ (48), 248 [M - H₂C=C(COOEt)₂]⁺ (100)

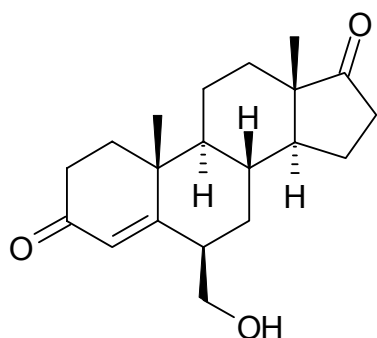
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1736 (17-C=O, COOEt), 1661 (3-C=O), 1622 (C=C)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 243 nm (4.11)

HPLC (1): t_s = 6.40 min

C₂₇H₃₆O₆ (456.57)

6 β -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (28b)



1.72 g (6 mmol) Androst-4-en-3,17-dion (**2**) werden in 7 ml MeOH unter Erwärmen und N₂ gelöst und kurz rückfließend erhitzt. Die Wärmequelle wird entzogen und unter Rühren 0.7 ml Pyrrolidin zugegeben. Schon in der Wärme fallen die gelben Kristalle von 3-Pyrrolidinyl-androsta-3,5-dien-17-on (**30**) aus. Es wird noch kurz nachgerührt, nach Abkühlen abgesaugt und mit MeOH gewaschen, um eventuell vorhandenes Edukt zu entfernen. **30** wird sofort weiter umgesetzt in einem Gemisch aus 60 ml Toluol und 120 ml abs. EtOH mit 1.2 ml 35%iger wässriger Formaldehydlösung unter N₂-Begasung. Nach 1 h wird die Lösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 1:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.56 g (30%)

Farblose Kristalle, Schmp. 200 °C, 212 – 213 °C [30]

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.93 (s, 3 H, 18-H₃), 0.95 – 1.06 (m, 1 H, CH), 1.23 (s, 3 H, 19-H₃), 1.27 – 1.59 (m, 3 H, CH, CH₂), 1.69 – 1.91 (m, 5 H, CH, CH₂), 2.01 – 2.18 (m, 5 H, CH, CH₂), 2.38 – 2.55 (m, 4 H, CH, CH₂), 2.63 – 2.70 (m, 1 H, CH₂), 3.77 (m, 2 H, CH₂OH), 5.84 (s, 1 H, 4-H).

MS (EI): m/z (%) = 316 [M]⁺⁺ (48), 298 [M – H₂O]⁺⁺ (25), 286 [M = AD]⁺⁺ (100)

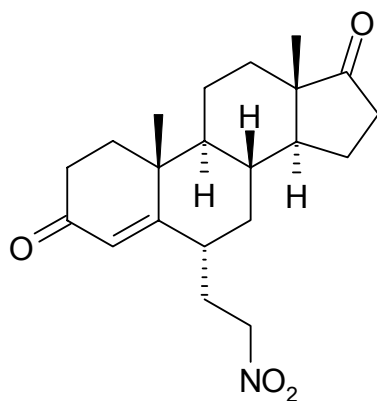
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1736 (17-C=O), 1659 (3-C=O), 1612 (C=C). 1739, 1654, 1604 [30]

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 nm (4.17), 242 nm (4.20) [30]

HPLC (2): t_s = 1.61 min (99.3%)

C₂₀H₂₈O₃ (316.44)

6 α -(2-Nitroethyl)-androst-4-en-3,17-dion (32a)



0.30 g (1 mmol) 6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (**10**) werden in 10 ml EtOH gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 0.24 g (4 mmol) Nitromethan und 0.12 g (5 mmol) Na in 100 ml EtOH zugetropft und 5 h unter N₂ zum Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösemittels i. Vak. wird der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit 10%iger H₂SO₄ angesäuert. Die wässrige Phase wird viermal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit H₂O und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 3:1) unterzogen. Die Substanz wird als erste Fraktion eluiert.

Ausbeute: 0.18 g (50%)

Farblose Kristalle, Schmp. 158 °C (EtOH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.93 (s, 3 H, 18-H₃), 1.06 – 1.10 (m, 1 H, CH), 1.21 (s, 3 H, 19-H₃), 1.23 – 1.33 (m, 3 H, CH, CH₂), 1.41 – 2.15 (m, 12 H, CH, CH₂), 2.33 – 2.53 (m, 4 H, CH, CH₂), 4.49 (ddd, ²J = 6.8 Hz, ³J = 2.1 Hz, 2 H, CH₂-NO₂), 5.73 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, 4-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.75 (C-18), 18.59 (C-19), 20.60 (CH_2), 21.67 (CH_2), 29.28 (CH_2), 31.19 (CH_2), 33.38 (CH_2), 35.14 (CH), 35.48 (CH_2), 35.66 (CH_2), 35.98 (CH), 37.20 (CH_2), 39.34 (C), 47.59 (C), 50.56 (CH), 53.92 (CH), 73.30 ($\text{CH}_2\text{-NO}_2$), 121.46 (C-4), 170.02 (C-5), 198.84 (C-3), 219.73 (C-17).

MS (EI): m/z (%) = 359 $[\text{M}]^{+*}$ (42), 342 $[\text{M} - \text{OH}]^{+*}$ (10), 312 $[\text{M} - \text{HNO}_2]^{+*}$ (58), 91 (100)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1736 (17-C=O), 1672 (3-C=O), 1607 (C=C), 1551, 1377 (NO_2)

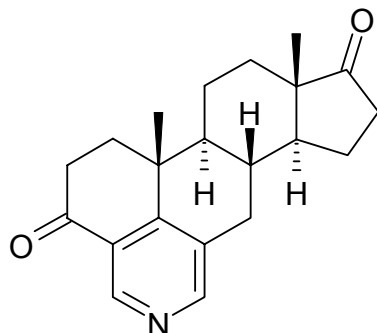
Spezifische Drehung (1): $[\alpha]_D^{20} = +129.4$

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4.16)

HPLC (1): t_s = 4.27 min (99.1%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (359.46)

Pyrido[3',4',5':4,5,6]androstan-3,17-dion (33)



Darstellung s. 6 α -(2-Nitroethyl)-androst-4-en-3,17-dion (**32a**). Die Substanz wird als zweite Fraktion eluiert.

Ausbeute: 0.01 g (2%)

Braunes Öl

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 0.98 (s, 3 H, 18- H_3), 1.27 (s, 3 H, 19- H_3), 1.29 – 2.04 (m, 7 H, CH, CH_2), 2.11 – 2.54 (m, 4 H, CH, CH_2), 2.79 – 2.89 (m, 2 H, CH, CH_2), 3.13 (dd, 2J = 17.3 Hz, 3J = 6.1 Hz, 1 H, CH, CH_2), 3.58 – 3.60 (m, 1 H, CH, CH_2), 3.61 – 3.69 (m, 2 H, CH, CH_2), 8.48 (s, 1 H, 6'-H), 8.95 (s, 1 H, 2'-H).

NOE-Differenzspektrum: Gesättigte ^1H -Signale (verstärkte ^1H -Signale) = 8.48 (7-H), 8.95 (-).

^{13}C -NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.71 (C-18), 20.33 (CH_2), 21.78 (CH_2), 22.04 (C-19), 30.60 (CH_2), 30.97 (CH_2), 31.18 (CH), 33.23 (CH_2), 34.18 (CH_2), 35.50 (C), 35.72 (CH_2), 47.50 (C), 47.51 (CH), 51.83 (CH), 125.52 (C), 129.03 (C), 147.27 (C-6'), 154.18 (C-2'), 155.47 (C), 197.71 (C-3), 219.82 (C-17).

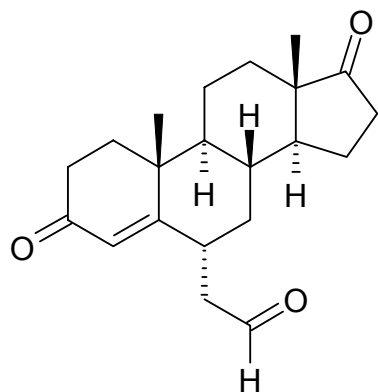
MS (EI): m/z (%) = 323 $[\text{M}]^{++}$ (72), 308 $[\text{M} - \text{CH}_3]^{++}$ (14), 57 (100)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1740 (17-C=O), 1722 (3-C=O)

HPLC (1): t_s = 3.48 min

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (323.43)

6 α -(2-Oxoethyl)-androst-4-en-3,17-dion (34a)



0.36 g (1 mmol) **32a** werden in 10 ml 0.5 M-methanolischer KOH gelöst. Nach 3 h Rühren bei RT wird der Ansatz langsam in eine eiskalte 3 M- H_2SO_4 eingetropft. Nach 4 h Rühren wird der Niederschlag abgesaugt, neutralgewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Zur Erhöhung der Ausbeute wird die Mutterlauge viermal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit H_2O und Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Dieser Rückstand sowie der Niederschlag werden einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 3:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.10 g (30%)

Farblose Kristalle, Schmp. 105 °C (EtOH)

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 0.93 (s, 3 H, 18- H_3), 0.96 – 1.19 (m, 1 H, CH, CH_2), 1.27 (s, 3 H, 19- H_3), 1.42 – 2.17 (m, 11 H, CH, CH_2), 2.32 – 2.53 (m, 6 H, CH, CH_2), 2.80

(dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1 H, CHH-CHO), 3.03 (m, 1 H, CHH-CHO), 5.62 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 4-H), 9.84 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.76 (C-18), 18.41 (C-19), 20.53 (CH_2), 21.67 (CH_2), 31.25 (CH_2), 33.49 (CH_2), 33.65 (CH), 35.12 (CH), 35.68 (CH_2), 35.73 (CH_2), 37.56 (CH_2), 39.35 (C), 46.21 ($\text{CH}_2\text{-CHO}$), 47.65 (C), 50.62 (CH), 54.04 (CH), 121.65 (C-4), 170.21 (C-5), 198.94 (C-3), 200.30 (CHO), 219.92 (C-17).

MS (EI): m/z (%) = 328 $[\text{M}]^{+*}$ (77), 313 $[\text{M} - \text{CH}_3]^{+*}$ (6), 299 $[\text{M} - \text{CHO}]^{+*}$ (100)

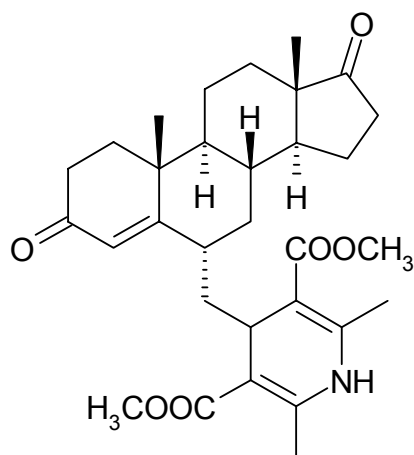
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1736 (17-C=O, C=O, Aldehyd), 1673 (3-C=O)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 240 nm (3.97)

HPLC (1): t_s = 2.98 min

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (328.45)

Dimethyl-4-[(3,17-dioxo-androst-4-en-6 α -yl)methyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindicarboxylat (35a)



0.33 g (1 mmol) **34a** werden in 5 ml AcOH gelöst, mit 0.29 g (2.5 mmol) β -Aminocrotonsäuremethylester versetzt und 2 h unter N_2 bei RT gerührt. Nun läßt man weitere 20 h bei 60 °C rühren. Die abgekühlte Lösung wird mit H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit H_2O und Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 3:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.14 g (26%)

Hellbraune Kristalle, Schmp. 160 °C (Me₂CO / Cyclohexan)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.92 (s, 3 H, 18-H₃), 0.94 – 1.07 (m, 1 H, CH), 1.14 (s, 3 H, 19-H₃), 1.17 – 1.77 (m, 11 H, CH, CH₂), 1.83 – 2.25 (m, 6 H, CH, CH₂), 2.31 (s, 3 H, 2'-CH₃ / 6' -CH₃), 2.33 (s, 3 H, 6'-CH₃ / 2'-CH₃), 2.45 – 2.55 (m, 2 H, CH, CH₂), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 4.02 (t, ³J = 6.9 Hz, 1 H, 4'-H), 5.95 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.05 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.73 (C-18), 18.39 (C-19), 19.42 (CH₃), 19.52 (CH₃), 20.64 (CH₂), 21.83 (CH₂), 30.22 (CH), 31.30 (CH₂), 33.34 (CH₂), 35.31 (CH), 35.31 (CH), 35.63 (CH₂), 35.77 (CH₂), 38.38 (CH₂), 39.10 (CH₂), 39.32 (CH), 47.52 (C), 47.60 (C), 50.76 (CH), 51.10 (OCH₃), 51.17 (OCH₃), 102.91 (C-5' / C-3'), 103.28 (C-3' / C-5'), 121.52 (C-4), 145.45 (C-2' / C-6'), 145.81 (C-6' / C-2'), 168.11 (COOCH₃), 168.17 (COOCH₃), 173.16 (C-5), 199.70 (C-3), 220.31 (C-17).

MS (EI): m / z (%) = 521 [M – 2 H]⁺⁺ (10), 298 [M = 10]⁺⁺ (100)

MS (CI, NH₃): m / z (%) = 541 [M + NH₄]⁺ (10), 524 [M + H]⁺ (11), 522 [M – 2 H + H]⁺ (4), 244 (100)

MS (ESI): m/z = 546 [M + Na]⁺

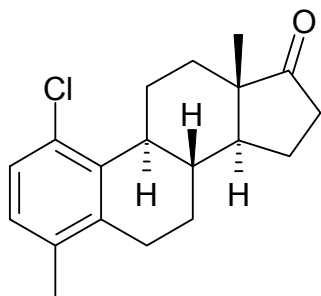
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3357 (N-H), 1739 (17-C=O), 1697 (C=O, Ester), 1659 (3-C=O), 1616 (C=C)

Spezifische Drehung (1): $[\alpha]_D^{20} = 152.7$

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 235 nm (4.39), 343 (3.70)

HPLC (1): t_s = 5.87 min (94.5%)

C₃₁H₄₁NO₆ (523.66)

1-Chlor-4-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (36)

Eine Lösung von 1.55 ml (20 mmol) DMF in 5 ml trockenem CHCl_3 wird unter Eiskühlung zu einer gerührten Lösung von 1.90 ml (20 mmol) POCl_3 in 3 ml CHCl_3 getropft. Anschließend wird eine Lösung von 1.42 g (5 mmol) Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**16**) in 10 ml CHCl_3 zugetropft und 20 h bei RT gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe einer Lösung von 20 g NaOAc in 20 ml Wasser wird noch 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 4:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.05 g (3%)

Hellgelbes Pulver, Schmp. 149 °C, 153 – 154 °C [61]

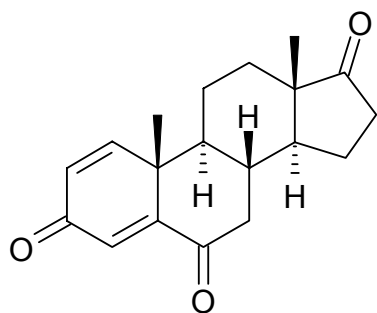
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.96 (s, 3 H, 18- H_3), 1.16 – 1.29 (m, 2 H, CH), 1.55 – 1.74 (m, 4 H, CH, CH_2), 1.83 – 2.19 (m, 6 H, CH_2), 2.20 (s, 3 H, 4- CH_3), 2.49 – 2.54 (m, 1 H, CH, CH_2), 2.59 – 2.73 (m, 1 H, CH, CH_2), 3.12 (m_c , 1 H, CH_2), 6.91 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 3-H), 7.09 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 2-H).

NOE-Differenzspektrum: Gesättigte ^1H -Signale (verstärkte ^1H -Signale) = 2.20 (6-H, 7-H, 3-H), 6.91 (2-H, 4- CH_3), 7.09 (3-H).

MS (EI): m/z (%) = 302 $[\text{M}]^{+*}$ (100), 287 $[\text{M} - \text{CH}_3]^{+*}$ (4)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1723 (17-C=O), 1629 (C=C)

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}$ (302.84)

6-Oxo-androsta-1,4-dien-3,17-dion (37)Mit Pyridiniumchlorochromat (PCC):

0.65 g (3 mmol) PCC und 0.05 g (0.6 mmol) wasserfreies NaOAc werden in 5 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 unter Rühren gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 0.63 g (2 mmol) **15b** in 3 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 wird 8 h bei RT gerührt. Überschüssiges PCC bzw. NaOAc wird durch einen mit Seesand und Kieselgel bedeckten Glassintertiegel abgesaugt und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wird dreimal mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 2:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.12 g (20%)

Durch Swern-Oxidation:

Zu einer Lösung von 0.29 g (2.3 mmol, 0.20 ml) Oxalsäuredichlorid in 5 ml CH_2Cl_2 werden bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ unter N_2 0.38 g (4.9 mmol, 0.35 ml) DMSO in 1 ml CH_2Cl_2 zugetropft und 30 min bei derselben Temperatur gerührt. Dann werden 0.60 g (1.9 mmol) des Alkohols **15b** in 3 ml CH_2Cl_2 bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zutropfen von 0.96 g (9.5 mmol, 1.3 ml) Triethylamin wird langsam auf RT erwärmt und die Reaktion mit 10 ml Wasser abgebrochen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige noch zweimal mit je 10 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und die organischen Phasen vereinigt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird i. Vak. eingengt und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 2:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.10 g (17%)

Mit o-Iodoxybenzoesäure (IBX):

0.41 g (1.5 mmol) IBX werden zu einer Lösung von 0.31 g (1 mmol) **15b** in 5 ml DMSO gegeben. Es wird 40 min bei RT gerührt. Dann wird dreimal mit je 10 ml einer

10%igen Lösung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und NaHCO_3 (1:1) extrahiert. Die organische Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 2:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.06 g (21%)

Mit Dess-Martin-Periodinan (DMP):

Zu einer Lösung von 0.31 g (1 mmol) **15b** in 4 ml CH_2Cl_2 werden unter N_2 4.0 ml einer 0.3 M-Lösung von DMP in CH_2Cl_2 gegeben und 1 h bei RT gerührt. Dann wird dreimal mit je 10 ml einer 10%igen Lösung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und NaHCO_3 (1:1) extrahiert. Die organische Phase wird mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me_2CO 2:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.09 g (30%)

Farblose Kristalle, Schmp. 205 °C (Me_2CO / Cyclohexan), 205 – 207 °C [67]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.97 (s, 3 H, 18- H_3), 1.24 (s, 3 H, 19- H_3), 1.36 – 1.53 (m, 2 H, CH, CH_2), 1.58 – 1.69 (m, 2 H, CH, CH_2), 1.75 – 1.82 (m, 1 H, CH, CH_2), 1.97 – 2.04 (m, 3 H, CH, CH_2), 2.11 – 2.24 (m, 3 H, CH, CH_2), 2.49 – 2.56 (m, 1 H, CH_2), 2.78 – 2.84 (m, 1 H, CH_2), 6.32 (dd, $^3\text{J} = 10.2$ Hz, $^4\text{J} = 1.9$ Hz, 1 H, 2-H), 6.40 (t, $^4\text{J} = 1.9$ Hz, 1 H, 4-H), 7.09 (d, $^3\text{J} = 10.2$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 13.76 (C-18), 19.09 (C-19), 21.66 (CH_2), 22.11 (CH_2), 30.90 (CH_2), 33.99 (CH), 35.42 (CH_2), 44.55 (C), 45.54 (CH_2), 47.68 (C), 49.01 (CH), 51.12 (CH), 125.34 (C-2), 128.37 (C-4), 152.87 (C-1), 160.77 (C-5), 185.04 (C-3), 200.81 (C-6), 218.63 (C-17).

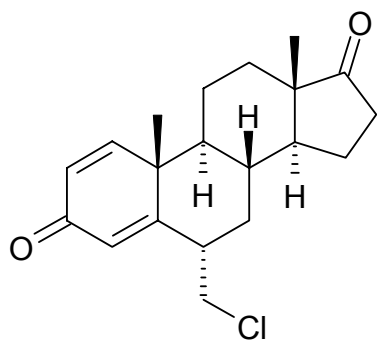
MS (EI): m/z (%) = 298 $[\text{M}]^{++}$ (20), 283 $[\text{M} - \text{CH}_3]^{++}$ (3), 135 (100)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1730 (17-C=O), 1691 (6-C=O), 1661 (3-C=O), 1621 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 248 nm (4.14)

HPLC (2): t_s = 2.40 min (97.8%)

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (298.38)

6 α -Chlormethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (38)

Zu einer Lösung von 0.31 g (1 mmol) 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**15b**) in 15 ml Toluol werden ein Tropfen Pyridin und 0,14 ml (2 mmol) Thionylchlorid gegeben. Es wird 15 min bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird vorsichtig H₂O zugegeben, mit ges. Na₂CO₃-Lsg. neutralisiert und die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wird dreimal mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Die Rückstände beider organischer Phasen werden einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Cyclohexan / Me₂CO 2:1) unterzogen.

Ausbeute: 0.04 g (13%)

Farblose Kristalle, Schmp. 189 °C (Me₂CO / Cyclohexan)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.96 (s, 3 H, 18-H₃), 1.09 – 1.17 (m, 1 H, CH), 1.29 (s, 3 H, 19-H₃), 1.61 – 1.74 (m, 3 H, CH, CH₂), 1.85 – 1.94 (m, 3 H, CH₂), 1.95 – 2.17 (m, 4 H, CH₂), 2.34 – 2.52 (m, 2 H, CH, CH₂), 2.74 – 2.82 (m, 1 H, CH, CH₂), 3.57 (dd, ²J = 11.0 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1 H, CHH-Cl), 3.83 (dd, ²J = 11.0 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1 H, CHH-Cl), 6.04 (t, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 6.27 (dd, ³J = 10.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.07 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H, 1-H).

MS (EI): m/z (%) = 332 [M]⁺ (27), 334 (9), 317 [M – CH₃]⁺ (3), 170 (100)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1742 (17-C=O), 1659 (3-C=O), 1621 (C=C)

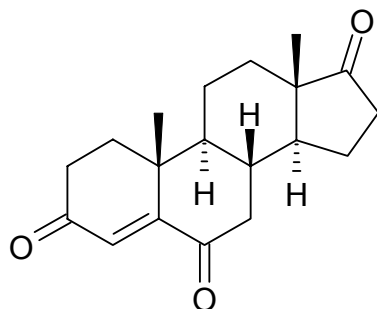
Spezifische Drehung (1): $[\alpha]_D^{20} = + 87.8$

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 243 nm (4.17)

HPLC (1): t_s = 4.39 min (98.3%)

C₂₀H₂₅ClO₂ (332.86)

6-Oxo-androst-4-en-3,17-dion (39)



Darstellung von 3-Pyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on (**30**) siehe 6 β -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**28b**).

Mit gemischtem Anhydrid:

0.40 g (1 mmol) 3-Pyrrolidinylandrosta-3,5-dien-17-on (**30**) werden in 30 ml trockenem Dioxan gelöst. Dann werden 0.76 g (10 mmol) gemischtes Anhydrid aus Essig- und Ameisensäure [81] in 10 ml Dioxan zugetropft und 14 h bei RT gerührt. Die Lösung wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mehrfach mit H₂O ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird i. Vak. eingengt und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Petroläther / Ethylacetat 3:2) unterzogen.

Ausbeute: 0.08 g (27%)

Mit Säurechloriden:

Eine Lösung von 0.40 g (1 mmol) **30** und 0.24 g (2.4 mmol) Triethylamin in 10 ml Benzol wird bei 35 °C tropfenweise innerhalb 1 h

a) mit einer Lösung von 0.22 g (2.2 mmol) Acetylchlorid in 10 ml Benzol

b) mit einer Lösung von 0.25 g (2.2 mmol) Chloracetylchlorid in 10 ml Benzol

unter Rühren versetzt. Man rührt noch 2 h bei 35 °C und engt dann i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 20 ml H₂O aufgenommen und viermal mit je 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird i. Vak. eingengt und der Rückstand einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Petroläther / Ethylacetat 3:2) unterzogen.

Ausbeute bei a) und b): jeweils 0.05 g (17%)

Unter Vilsmeier-Bedingungen:

Zu einer Lösung von 1.30 ml (14 mmol) POCl₃ und 1.10 ml (14 mmol) DMF in 5 ml CHCl₃ wird unter Eiskühlung und N₂ eine Lösung von 0.40 g (1 mmol) **30** in 10 ml CHCl₃ getropft. Nach 6 h Rühren bei RT wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert und weitere 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird einer FC an Kieselgel 60 (Eluent: Petroläther / Ethylacetat 3:2) unterzogen.

Ausbeute: 0.03 g (10%)

Gelbe Kristalle, Schmp. 216 - 217 °C (Me₂CO / Cyclohexan), 216 – 217 °C [86]

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.94 (s, 3 H, 18-H₃), 1.21 (s, 3 H, 19-H₃), 1.22 – 1.67 (m, 3 H, CH, CH₂), 1.80 – 2.20 (m, 10 H, CH, CH₂), 2.45 – 2.60 (m, 3 H, CH, CH₂), 2.76 – 2.85 (m, 1 H, CH₂), 6.21 (d, J = 0.8 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.64 (C-18), 17.58 (C-19), 20.19 (CH₂), 21.56 (CH₂), 30.91 (CH₂), 33.69 (CH), 33.87 (CH₂), 35.48 (CH₂), 35.55 (CH₂), 39.66 (C), 45.38 (CH₂), 47.55 (C), 50.92 (CH), 51.48 (CH), 125.92 (C-4), 160.09 (C-5), 199.02 (C-3 / -6), 201.06 (C-6 / 3), 219.12 (C-17).

MS (EI): m/z (%) = 300 [M]⁺ (100), 285 [M – CH₃]⁺ (27)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1736 (17-C=O), 1685 (6-C=O), 1671 (3-C=O), 1600 (C=C)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 248 nm (4.01)

HPLC (2): t_s = 3.51 min (96.8%)

C₁₉H₂₄O₃ (300.40)

6.4 Röntgenographische Daten

Verbindung	9	18	38
Summenformel	C ₂₀ H ₂₄ O	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	C ₂₀ H ₂₅ ClO ₂
M _r	296.39	337.45	332.86
Habitus	rechteckiges Prisma	rechteckiges Prisma	rechteckiges Prisma
Kristallgröße (mm)	0.38 x 0.33 x 0.16	0.40 x 0.30 x 0.20	0.40 x 0.18 x 0.14
Kristallsystem	orthorhombisch	orthorhombisch	orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

Gitterkonstanten			
a (Å)	10.3335(12)	12.9336(11)	10.1528(12)
b (Å)	12.1239(14)	16.2072(12)	11.7441(16)
c (Å)	12.9953(14)	16.9102(14)	14.2087(18)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	90	90
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	1628.1(3)	3544.7(5)	1694.2(4)
Z	4	8	4
berechnete Dichte (Mg m ⁻³)	1.209	1.265	1.305
Absorptionskoeffizient (mm ⁻¹)	0.076	0.080	0.233
F (000)	640	1456	712
T (K)	133(2)	133(2)	133(2)
Wellenlänge (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
θ -Bereich für die Datensammlung	2.30 bis 30.03 °	1.74 bis 30.03	2.25 bis 30.03 °
Limitierende Indizes	-14 \leq h \leq 14, -17 \leq k \leq 17, -18 \leq l \leq 18	-18 \leq h \leq 18, -22 \leq k \leq 22, -23 \leq l \leq 23	-14 \leq h \leq 14, -16 \leq k \leq 16, -20 \leq l \leq 19
Zahl der Reflexe:			
Gemessen	18843	41257	26700
Unabhängig	2698	5706	4959
R _{int}	0.0280	0.0407	0.0463
Vollständigkeit bis θ = 30.00 °	100.00%	100.00%	100.00%
Korrektur der Absorption	keine	keine	keine
Daten	2698	5706	4959
Einschränkungen	0	2	0
Parameter	201	458	210
Goodness-of-fit on F ²	1.060	1.020	0.994
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Final R indices [I $>$ 2 σ (I)]	R1 = 0.0350, wR2 = 0.0965	R1 = 0.0360, wR2 = 0.0939	R1 = 0.0400, wR2 = 0.0988
R indices (alle Daten)	R1 = 0.0381, wR2 = 0.0996	R1 = 0.0478, wR2 = 1.004	R1 = 0.0519, wR2 = 0.1047

Größte Differenzpeaks (Maximum und Minimum) ($\text{e } \text{\AA}^{-3}$)	0.286 und -0.177	0.324 und -0.154	0.365 und -0.505
---	------------------	------------------	------------------

7 Verzeichnis der Abkürzungen

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$	spezifische Absorption
$[\alpha]_D^{20}$	spezifische Drehung
abs.	absolut
AcOH	Essigsäure
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
CDCl_3	Deuterochloroform
CH_2Cl_2	Dichlormethan
CHCl_3	Chloroform
$^{13}\text{C-NMR}$	^{13}C -Kernresonanz
CRS	Chemische Referenz-Substanz
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC / dc	Dünnschichtchromatographie / dünnschichtchromatographisch
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan, 1,1,1-Triacetoxy- 1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on
DMSO	Dimethylsulfoxid
ϵ	Absorptionskoeffizient
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol

FC / fc	Flash-Chromatographie / flashchromatographisch
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivities
^1H -NMR	^1H -Kernresonanz
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
i. Vak.	im Vakuum
IBX	<i>ortho</i> -Iodoxybenzoesäure
IR	infrarot
J	Kopplungskonstante
Kat.	katalytisch
KHSO_4	Kaliumhydrogensulfat
KHSO_5	Kaliumhydrogenperoxomonosulfat
K_2SO_4	Kaliumsulfat
LiCl	Lithiumchlorid
LiCO_3	Lithiumcarbonat
m/z	Masse pro Ladungseinheit
Me_2CO	Aceton
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minute
MW	Mikrowelle
N_2	Stickstoff

Na	Natrium
Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat
Na ₂ S ₂ O ₃	Natriumthiosulfat
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NaCN	Natriumcyanid
NaH	Natriumhydrid
NaOAc	Natriumacetat
NaOEt	Natriumethanolat
NaOMe	Natriummethanolat
NH ₃	Ammoniak
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
P ₂ O ₅	Phosphorpentoxid
PBPB	Pyridiniumbromidperbromid
PCC	Pyridiniumchlorochromat
POCl ₃	Phosphoroxychlorid
ppm	parts per million
<i>p</i> -TosOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
<i>R</i>	Reagenz des Arzneibuchs
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
<i>t</i> -BuOH	<i>tertiär</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOK	Kalium- <i>tertiär</i> -butylat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
UV	ultraviolett

VIS	visible (sichtbarer Bereich des Lichtes)
Δ	erhitzen
λ	Wellenlänge
λ_{\max}	Wellenlänge des Absorptionsmaximums

8 Literaturverzeichnis

- [1] P. A. Cole, C. H. Robinson, Mechanism and Inhibition of Cytochrome P-450 Aromatase, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2933 - 2942
- [2] D. D. Beusen, H. L. Carrell, D. F. Covey, Metabolism of 19-Methyl-Substituted Steroids by Human Placental Aromatase, *Biochemistry* **1987**, 26, 7833 - 7841
- [3] S. Graham-Lorence, B. Amarneh, R. E. White, J. A. Peterson, E. R. Simpson, A three-dimensional model of aromatase cytochrome P450, *Protein Science* **1995**, 4, 1065 - 1080
- [4] S. Wasielewski, Adjuvante Hormontherapie: Erst Tamoxifen, dann Exemestan, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **2004**, 144, 2528 - 2530
- [5] H. Lüllmann, K. Mohr, *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*: Inhibitorische Wirkprinzipien: "Antiestrogene" und Aromatasehemmstoffe, 14. Auflage, **1999**, Georg Thieme Verlag Stuttgart / New York, 366 - 368
- [6] P. Jungmayr, Neue Therapieoptionen bei Mamma-, Prostata- und Lungenkarzinom, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **2001**, 141, 6031 - 6033
- [7] N. Maass, W. Jonat, Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, *Der Gynäkologe* **2003**, 36, 103 - 109
- [8] M. Numazawa, M. Oshibe, 6-Alkyl- and 6-Arylandrost-4-ene-3,17-diones as Aromataseinhibitors. Synthesis and Structure-Activity Relationships, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1312 - 1319
- [9] J. I. F. Paixao, J. A. R. Salvador, A. M. d. A. R. Gonsalves, Synthesis of new azidosteroids and related compounds as potential aromatase inhibitors, XVIIIth Int. Symp. on Medicinal Chemistry, P 117; ref., *Drugs Fut.* **2004**, 29 (Suppl. A), 225
- [10] H. Wagner, K. Ponsold, Verfahren zur Herstellung von 6 β -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion, DD 258820, **1986**, *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 7672q
- [11] H. Wagner, K. Ponsold, G. Schumann, Verfahren zur Herstellung von 6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion, DD 264220, **1987**, *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 78501v
- [12] R. Bucourt, J. Dube, Préparation et propriétés d'énamines de céto-3 $\Delta^{1,4}$ -stéroïdes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 33 - 36

- [13] M. E. Herr, F. W. Heyl, "Enamine" Derivatives of Steroidal Carbonyl Compounds. III. The Synthesis of C11-Oxygenated Testosterones, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5927 - 5930
- [14] F. W. Heyl, M. E. Herr, "Enamine" Derivatives of Steroidal Carbonyl Compounds. II, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 75, 1918 - 1920
- [15] A. Longo, P. Lombardi (Farmitalia Carlo Erba), Process for the preparation of methylene derivatives of androsta-1,4-diene-3,17-dione, EP 307134, *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 134643f
- [16] J. S. Baran, 2-Hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -3-keto Steroids, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1687 - 1691
- [17] H. J. Ringold, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, Steroids. LXXV. Dehydrogenation of Testosterone to $\Delta^{1,4}$ -Androstadien-17 β -ol-3-one with Selenium Dioxide, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 21, 239 - 240
- [18] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum: 2-(N,N-Dimethylaminomethyl)cyclohexanonhydrochlorid (Mannich-Reaktion mit N,N-Dimethylmethylenammoniumchlorid)*, 1. Aufl., **1981**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 163 - 164
- [19] H. Böhme, K. Hartke, Über die Spaltung von Aminen und α -Dialkylaminoäthern mit Carbonsäurehalogeniden, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1305 - 1318
- [20] A. Longo, P. Lombardi (Farmitalia Carlo Erba), Improvement in the synthesis of 6-methylene derivatives of androsta-1,4-diene-3,17-dione, EP 0326340, **1993**, *Chem. Abstr.* **1993**, 112, 36257j
- [21] Y. Shao, W. Li, Q. You, Synthesis of exemestane, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* **2001**, 32, 345 - 346, *Chem. Abstr.* **2002**, 136, 232434z
- [22] J. Romo, C. Djerassi, G. Rosenkranz, Steroids. IX. The Dienone-Phenol-Rearrangement In The Cholesterol Series, *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 896 - 900
- [23] A. Michael, Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349 - 356
- [24] W. Walter, H. Beyer, *Lehrbuch der Organischen Chemie: Michael-Addition*, 21. Aufl., **1988**, S. Hirzel Verlag Stuttgart, 329
- [25] D. W. Clasar, An Improved Synthesis Of 4-Nitro-Carboxylic Acid Esters, *Synthesis* **1982**, 841 - 842

- [26] D. Giuli, G. Barco, G. P. Pollini, Tetramethylguanidine-Catalyzed Addition Of Nitromethane To α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Esters, *Synthesis* **1972**, 44 - 45
- [27] R. Ballini, L. Barboni, G. Bosica, D. Fiorini, One-Pot Synthesis Of C-Diketones, C-Keto Esters, and Conjugated Cyclopentenones from Nitroalkanes, *Synthesis* **2002**, 18, 2725 - 2728
- [28] Y. Nasashita, M. Hesse, The carbon zip reaction: a method for expanding carbocycles, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 845 - 866
- [29] R. Sustmann, H.-G. Korth, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, E 5: Carbonsäuren aus ungesättigten Carbonsäurederivaten durch Michael-Addition, 4. Aufl., **1985**, Thieme Verlag Stuttgart, 425 - 426
- [30] F. Schneider, A. Boller, M. Müller, P. Müller, A. Fürst, Über den Verlauf der Umsetzung von Steroid-3,5-dienaminen mit Formaldehyd, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 2396 - 2404
- [31] B. Reichert, H. Posemann, Über die Umwandlung von 1,3-Amino-ketonen in 1,4-Nitro-ketone, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1937**, 275, 67 - 83
- [32] C. Djerassi, C. R. Scholz, Brominations with pyridine hydrobromide perbromide, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 417 - 418
- [33] K. P. C. Vollhard, *Organische Chemie*: Der basische und der nucleophile Charakter der π -Bindung: Elektrophile Additionen, 1. korr. Nachdruck der 1. Aufl., **1990**, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 475 - 477
- [34] L. Fieser, M. Fieser, *Steroide*: Konformation, 4. Aufl., **1961**, Verlag Chemie, Weinheim / Bergstr., 16
- [35] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*: ^1H , ^1H -Kopplungen, 5. Aufl., **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 108 - 109
- [36] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*: 1-Hexanal / 1-Hexanalimin, 1. Aufl., **1981**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 90 - 91
- [37] J. Bredt, J. Kallen, Ueber die Anlagerung von Blausäure an ungesättigte Carbonsäuren, *Liebigs Ann. Chem.* **1896**, 293, 338 - 371
- [38] W. S. Ide, J. S. Buck, Synthesis Of Benzoin, *Org. React.* **1948**, 4, 269 - 304
- [39] H. Stetter, Die katalysierte Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen - Ein neues Syntheseprinzip, *Angew. Chemie* **1976**, 88, 695 - 736

- [40] R. Breslow, On the Mechanism of Thiamine Action. IV. Evidence from Studies on Model Systems, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719 - 3726
- [41] H. Stetter, H. Kuhlmann, Addition von aliphatischen, heterocyclischen und aromatischen Aldehyden an α,β -ungesättigte Ketone, Nitrile und Ester, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2890 - 2896
- [42] A. R. Katritzky, M. Abdallah, S. Bayyuk, A. M. A. Bolouri, N. Dennis, G. J. Sabongi, 1,3-Dipolar character of six-membered heteroaromatic rings. Part XLVII. Betaines derived from 3-hydroxypyridine and β -chloro- α,β -unsaturated ketones., *Pol. J. Chem.* **1979**, 59, 57
- [43] J. U. Nef, Ueber die Constitution der Salze der Nitroparaffine, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263 - 291
- [44] G. Apel, H. Schwarz, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, X/1: Umwandlung aliphatischer Nitroverbindungen, 4. Aufl., **1971**, Thieme Verlag Stuttgart, 458 - 459
- [45] T. Eicher, H. Pielartzik, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, E 3: Aldehyde aus Nitronensäuren, Nitronaten bzw. Nitronsäureestern, **1983**, Thieme Stuttgart, New York, 395 - 397
- [46] A. Hantzsch, Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1 - 82
- [47] A. R. Katritzky, D. L. Osterkamp, T. I. Yousaf, The Mechanism Of The Hantzsch Pyridine Synthesis: A Study By ^{15}N And ^{13}C NMR Spectroscopy, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5729 - 5738
- [48] K. Görlitzer, P.-M. Dobberkau, Fünfring-Analoga von Nifedipin, *Pharmazie* **1996**, 51, 386 - 391
- [49] G. Henze, *Polarographie und Voltammetrie: Pulse-Methoden*, **2001**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 49 - 58
- [50] J. Ludvik, J. Volke, F. Pragst, Investigation of two radical intermediates in the anodic oxidation of 1,4-dihydropyridines by electrochemiluminescence, *J. Electroanal. Chem.* **1986**, 215, 179 - 190
- [51] J. Ludvik, J. Volke, J. Klima, Electrochemical oxidation mechanisms of different type 1,4-dihydropyridine derivatives in acetonitrile, *Electrochim. Acta* **1987**, 32, 1063 - 1071

- [52] K. Görlitzer, E. Schmidt, Benzhydroxamsäuren aus Nifedipin und der korrespondierenden 1,2-Dihydropyridinverbindung, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1991**, 324, 101 - 104
- [53] C. N. O'Callaghan, Synthesis of Dimethyl and Diethyl 2-Aryl-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates - Isomers of Hantzsch-type 1,4-dihydropyridines., *J. Chem. Res. (M)* **1986**, 2901 - 2915
- [54] C. N. O'Callaghan, T. B. H. McMurry, The Mechanism of Synthesis of Dialkyl 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates from 2-Hydroxybenzaldehydes, Alkyl 3-Oxobutanoates, and Ammonia., *J. Chem. Res. (M)* **1988**, 1549 - 1569
- [55] K. Görlitzer, E. Schmidt, Darstellung und chemische Charakterisierung des Calcium-Agonisten Bay-K-8644 und der Nebenprodukte bei der *Hantzsch*-Synthese, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1991**, 324, 785 - 796
- [56] J. L. Johnson, M. E. Herr, J. C. Babcock, A. E. Fonken, J. E. Stafford, F. W. Heyl, "Enamine" Derivatives of Steroidal Carbonyl Compounds. IV. Structural Considerations, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 430 - 436
- [57] R. B. Woodward, Structure and Absorption Spectra of α,β -Unsaturated Ketones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1123 - 1126
- [58] A. Vilsmeier, A. Haack, Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkylformanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer *p*-Alkylaminobenzaldehyde., **1927**, 60, 119 - 122
- [59] H. G. O. Becker, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum: Vilsmeier-Synthese*, 15. Aufl., **1976**, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 408
- [60] D. Burn, G. Cooley, M. T. Davies, J. W. Ducker, B. Ellis, P. Feather, A. K. Hiscock, D. N. Kirk, A. P. Leftwick, V. Petrow, D. M. Williamson, Modified steroid hormones - XXXIII. Steroidal 6-formyl-3-alkoxy-3,5-dienes and some of their transformations, *Tetrahedron* **1964**, 20, 597 - 609
- [61] G. W. Moersch, W. A. Neuklis, T. P. Culbertson, D. F. Morrow, M. E. Butler, Preparation of Steroidal 3-Haloandrosta-1,3,5-trienes and 1-Halo-4-methylestra-1,3,5(10)-trienes, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2495 - 2499
- [62] C. Hartmann, V. Meyer, Ueber Iodobenzoesäure, *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1727 - 1732

- [63] A. R. Katritzky, B. L. Duell, J. K. Gallos, ^{13}C NMR Study of 2-Iodoso- and 2-Iodoxy-benzoic Acids and Their Sodium Salts, *Org. Magn. Reson.* **1989**, 27, 1007 - 1011
- [64] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, A User-Friendly Entry to 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX), *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537 - 4538
- [65] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, Oxidation of Alcohols with o-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in DMSO: A New Insight into an Old Hypervalent Iodine Reagent, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272 - 7276
- [66] K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, A New Method for the One-Step Synthesis of α,β -Unsaturated Carbonyl Systems from Saturated Alcohols and Carbonyl Compounds, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7596 - 7597
- [67] F. Buzzetti, E. D. Salle, A. Longo, G. Briatico, Synthesis and aromatase inhibition by potential metabolites of exemestane (6-methylenandrosta-1,4-diene-3,17-dione), *Steroids* **1993**, 58, 527 - 532
- [68] D. B. Dess, J. C. Martin, Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155 - 4158
- [69] D. B. Dess, J. C. Martin, A Useful 12-I-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277 - 7287
- [70] P. A. Grieco, J. L. Collins, E. D. Moher, T. J. Fleck, R. S. Gross, Synthetic Studies on Quassinoids: Total Synthesis of (-)-Chaparrinone, (-)-Glaucarubolone, and (+)-Glaucarubinone, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6078 - 6093
- [71] G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, Pyridinium Chlorochromate: A Versatile Oxidant in Organic Synthesis, *Synthesis* **1985**, 245 - 258
- [72] K. K. Banerji, Kinetics and Mechanism of the Oxidation of Substituted Benzyl Alcohols by Pyridinium Chlorochromate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1978**, 639 - 641
- [73] H. C. Brown, C. G. Rao, S. U. Kulkarni, Stoichiometry of the Oxidation of Primary Alcohols with Pyridinium Chlorochromate. Evidence for a Two-Electron Change, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2809 - 2810

- [74] K. Omura, D. Swern, Oxidation Of Alcohols by "Activated" Dimethyl Sulfoxide. A Preparative, Steric And Mechanistic Study, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651 - 1660
- [75] L. Chunbao, X. Yanli, L. Ming, Z. Zhuxuan, L. Lanjun, Z. Zheyuan, C. Yi, Z. Pengwu, J. Xioujie, G. Guangjie, A Novel and Efficient Oxidation of Benzyl Alcohols to Benzaldehydes with DMSO Catalyzed by Acids, *Synlett* **2002**, 12, 2041 - 2042
- [76] A. J. Fatiadi, Active Manganese Dioxide Oxidation in Organic Chemistry - Part I, *Synthesis* **1976**, 65 - 104
- [77] A. J. Fatiadi, Active Manganese Dioxide Oxidation in Organic Chemistry - Part II, *Synthesis* **1976**, 133 - 167
- [78] H. G. O. Becker, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewald, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum: Ersatz der Hydroxylgruppe in Alkoholen durch anorganische Säurereste*, 15. Aufl., **1976**, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 237 - 244
- [79] H. G. Padeken, O. v. Schickh, A. Segnitz, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, X/1: Nitro-alkane durch Substitution von Halogen in Halogenalkanen, 4. Aufl., **1971**, Thieme Verlag, Stuttgart, 46 - 61
- [80] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkowicz, A New Synthesis Of 2-Alkyl And 2-Acyl Ketones, **1954**, 76, 2029 - 2030
- [81] L. I. Krimen, Acetic Formic Anhydride, *Org. Synth.* **1970**, 50, 1 - 6
- [82] S. K. Malhotra (Dow Chemical Co.), Oxidation of the enamine of unsaturated ketones, US 3514475, **1970**, *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 25752 s
- [83] L. Fieser, M. Fieser, *Steroide: UV-Absorption*, 4. Auflage, **1961**, Verlag Chemie, Weinheim / Bergstr., 18 - 25
- [84] Technical Guide for the Elaboration of Monographs (3rd Edition 1999), *Pharmeuropa* **1999**, 34
- [85] E. Mutschler, B. Hellwig, Exemestan: Steroidaler Aromatasehemmer bei Mammakarzinom, *Dtsch. Apoth. Ztg., Beilage "Neue Arzneimittel Nr. 5"* **2000**, 47. Jhg., 45 - 49
- [86] A. Butenandt, B. Riegel, Über 6-Oxo-testosteron und verwandte Verbindungen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 1163 - 1167

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Christiane Bonnekessel
Geburtsdatum und –ort: 12.02.1975, Hildesheim
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung

Schule	1981 – 1985	Grundschule Harsum
	1985 – 1994	Gymnasium Marienschule Hildesheim
	1994	Allgemeine Hochschulreife
Studium	10/1994 – 05/1999	Pharmazie, TU Braunschweig
	03/1997	1. Staatsexamen
	05/1999	2. Staatsexamen
Praktisches Jahr	06/1999 – 05/2000	Lehndorfer Apotheke, Braunschweig
	06/2000	3. Staatsexamen
Approbation	06/2000	

Berufspraxis

07/2000 - 09/2000	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazeutische Chemie, TU Braunschweig
10/2000 – 09/2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin ebenda, Betreuung des Praktikums „Arzneistoffanalytik unter besonderer Berücksichtigung der Arzneibücher (Qualitätskontrolle und -sicherung bei Arzneistoffen) und der entsprechenden Normen für Medizinprodukte“